



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Scienze Veterinarie

Corso di Laurea Specialistica in Medicina Veterinaria

La Miocardite nel Cane e nel Gatto

Candidato:

Michele Bartaloni

Relatore:

Dott.ssa Rosalba Tognetti

Correlatore:

Dott. Tommaso Vezzosi

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

A Kimba, il vero motivo di tutto

INDICE

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	5
EZIOPATOGENESI	5
1. MIOCARDITI INFETTIVE	6
Miocarditi virali	6
Miocarditi batteriche	10
Miocarditi parassitarie	14
2. MIOCARDITI IMMUNOMEDIATE	20
3. MIOCARDITI TOSSICHE	21
DIAGNOSI	23
1. SINTOMATOLOGIA	23
2. ELETTROCARDIOGRAMMA	25
3. RADIOGRAFIA	27
4. ECOCARDIOGRAMMA	28
5. BIOMARCATORI	29
6. SIEROLOGIA	34

7. RISONANZA MAGNETICA CARDIOVASCOLARE	35
8. BIOPSIA ENDOMIOCARDICA	37
9. ESAME ANATOMO-PATOLOGICO	40
TERAPIA	44
PROGNOSI	51
CONCLUSIONI	52
BIBLIOGRAFIA	53
RINGRAZIAMENTI	70

RIASSUNTO

La Miocardite è una malattia infiammatoria del muscolo cardiaco. Nel cane e nel gatto, le principali cause della malattia sono di tipo infettivo (virus, batteri, parassiti), immuno-mediato e tossico.

Segni e sintomi clinici della fase acuta possono essere rappresentati da febbre, abbattimento ed aritmie cardiache con possibile sincope o morte improvvisa. Il decorso può essere poi rappresentato da una spontanea risoluzione della sintomatologia o da un'evoluzione cronica in cardiomiopatia dilatativa e conseguente scompenso cardiaco. I principali metodi diagnostici per sospettare la malattia sono l'elettrocardiogramma, l'ecocardiografia ed il dosaggio sierico della troponina I cardiaca, che si configura come il miglior biomarker di danno miocardico nel cane e nel gatto. Tuttavia il gold standard diagnostico è l'esame istopatologico di campioni di muscolo cardiaco. A tal fine è necessaria l'esecuzione di una biopsia endomiocardica. In Medicina Veterinaria il trattamento dei pazienti con sospetta Miocardite è puramente sintomatico. Nei casi di gravi aritmie si ricorre all'utilizzo di farmaci antiaritmici od impianto di pacemaker. Nei pazienti cronici in scompenso cardiaco si utilizza generalmente la terapia standard a base di diuretici, ACE-inibitori, pimobendan e spironolattone.

Nel cane e nel gatto, la Miocardite è ancora una patologia poco conosciuta e molto probabilmente sotto-diagnosticata. Il limite maggiore è sicuramente rappresentato dalla scarsa diffusione della biopsia endomiocardica nella pratica clinica. Tuttavia, tale strumento diagnostico è l'unico mezzo per trasformare i frequenti sospetti clinici di Miocardite in diagnosi di certezza. I futuri sviluppi veterinari nel campo della Miocardite sono quindi rappresentati da una maggiore diffusione della biopsia endomiocardica, con fine di una corretta diagnosi che permetta la scelta di un appropriato trattamento terapeutico.

ABSTRACT

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle. The causes of myocarditis in cats and dogs may be infectious (i.e. viruses, bacteria, parasites), immune-mediated or toxic.

Acute-phase clinical signs and symptoms include fever and arrhythmias, as well as possible syncope and sudden death. The symptoms may disappear spontaneously or if the disease is chronic it may develop into dilated cardiomyopathy and heart failure. The main methods of diagnosing the disease are the electrocardiogram, echocardiography and serum dosage of cardiac troponin I, which is considered the best biomarker of myocardial damage in cats and dogs. However, the gold standard for the diagnosis of myocarditis is the histopathological examination of heart muscle specimens. An endomyocardial biopsy (EMB) is therefore necessary. In veterinary medicine the treatment of patients with suspected myocarditis is merely symptomatic. Antiarrhythmic agents or pacemakers are used for severe rhythm disturbances. Chronic patients with heart failure are usually administered the standard treatment, with diuretics, ACE-inhibitors, pimobendan and spironolactone.

In veterinary medicine, myocarditis is not a well-known disease and often under-diagnosed. This is largely due to the limited use of EMB in clinical practice. However, the EMB is the only tool able to diagnose with certainty the frequent clinical suspicion of myocarditis. Hence, the EMB should be used increasingly in future veterinary myocarditis developments, thus paving the way for accurate diagnoses and the use of appropriate therapeutic treatment.

INTRODUZIONE

La Miocardite è una malattia infiammatoria del muscolo cardiaco secondaria a cause infettive e non infettive (*Kindermann, 2012*) (*WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità)* e *ISFC (Società Internazionale e Federazione di Cardiologia, 1995)*).

L'obiettivo della presente tesi è quello di descrivere le conoscenze attuali relative alla malattia dal punto di vista clinico, eziopatologico, diagnostico e terapeutico in Medicina Veterinaria. La Miocardite nel cane e nel gatto è una patologia poco conosciuta e probabilmente sottostimata, perché non facilmente diagnosticabile a livello clinico. Questo fatto rappresenta il motivo per cui nella presente tesi si farà spesso riferimento alla Medicina umana, che rappresenta il modello di base per eventuali sviluppi futuri anche nella Medicina Veterinaria.

EZIOPATOGENESI

La classificazione eziologica delle miocarditi comprende tre tipologie principali (*Caforio et al., 2013*):

- 1) miocarditi infettive;
- 2) miocarditi immuno-mediate;
- 3) miocarditi tossiche.

1) MIOCARDITI INFETTIVE

Miocarditi virali

In Medicina umana le infezioni virali sono le più importanti cause di Miocardite in Nord America e in Europa (*Caforio et al., 2013*).

Studi sui ratti, basati per lo più su animali infettati dall'enterovirus Cocksackie B3 che mostrano una sensibilità ceppo-specifica (*Caforio et al., 2013*), hanno dimostrato che esiste una predisposizione genetica alla base delle miocarditi virali (*Maisch et al., 2005*). Infatti l'entrata del virus nei miociti è mediata da recettori specifici: Cocksackievirus gruppo B e alcuni Adenovirus usano un recettore transmembranale comune detto CAR in assenza del quale l'infezione non avviene (*Shi et al., 2009*).

Da un punto di vista patogenetico, gli studi sui ratti per la Miocardite da enterovirus propongono un percorso in 3 fasi (acuta, subacuta e cronica) (*Kawai, 1999*). Dalla Figura 1 possiamo vedere che la fase acuta dura solo pochi giorni, la fase subacuta dura da poche settimane ad alcuni mesi ed è caratterizzata dall'attivazione dei linfociti T specifici, la fase cronica è caratterizzata dal rimodellamento miocardico e dallo sviluppo della Miocardiopatia dilatativa. D'altra parte, anche nell'uomo, probabilmente il processo autoimmune persiste indipendentemente dalla scomparsa del genoma virale nel miocardio e porta alla fase cronica. Dopo l'entrata del virus, la lesione del miocardio indotta dalla replicazione virale porta alla necrosi del miocita, quindi si verifica l'esposizione di antigeni intracellulari, come la miosina cardiaca, con l'attivazione del sistema immunitario dell'ospite caratterizzata dall'invasione di cellule Natural Killer, macrofagi e linfociti T (Fig.2) (*Kindermann et al., 2012*).

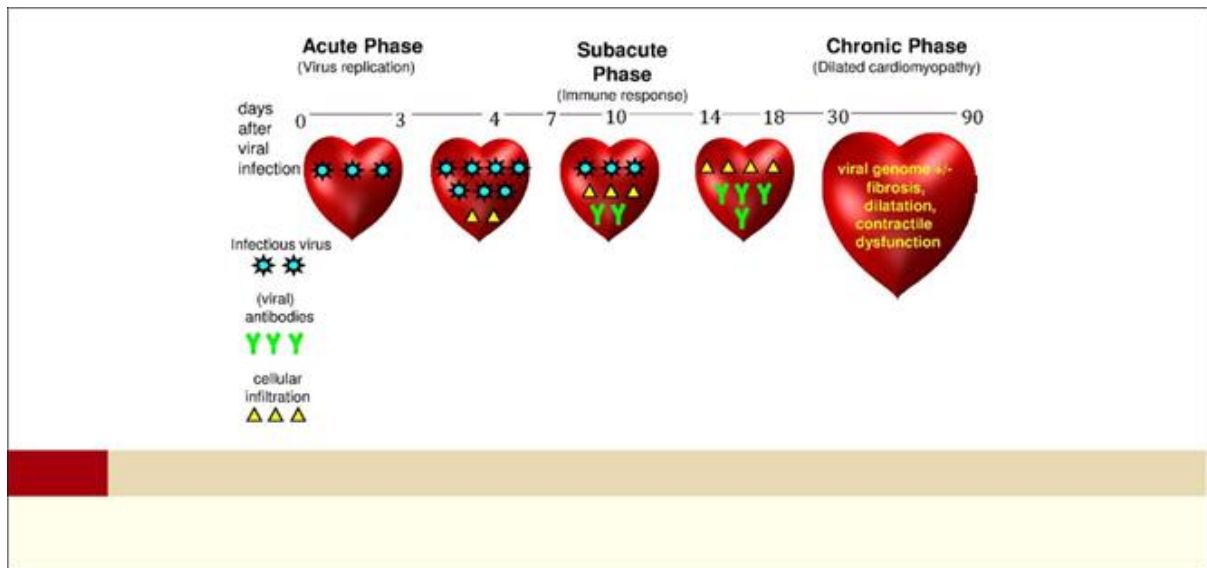


Figura 1. Percorso della Miocardite virale in 3 fasi (derivate da studi sui ratti). La fase acuta dura soltanto pochi giorni, mentre le fasi subacuta e cronica durano da 2 settimane a diversi mesi (Kaway, 1999).

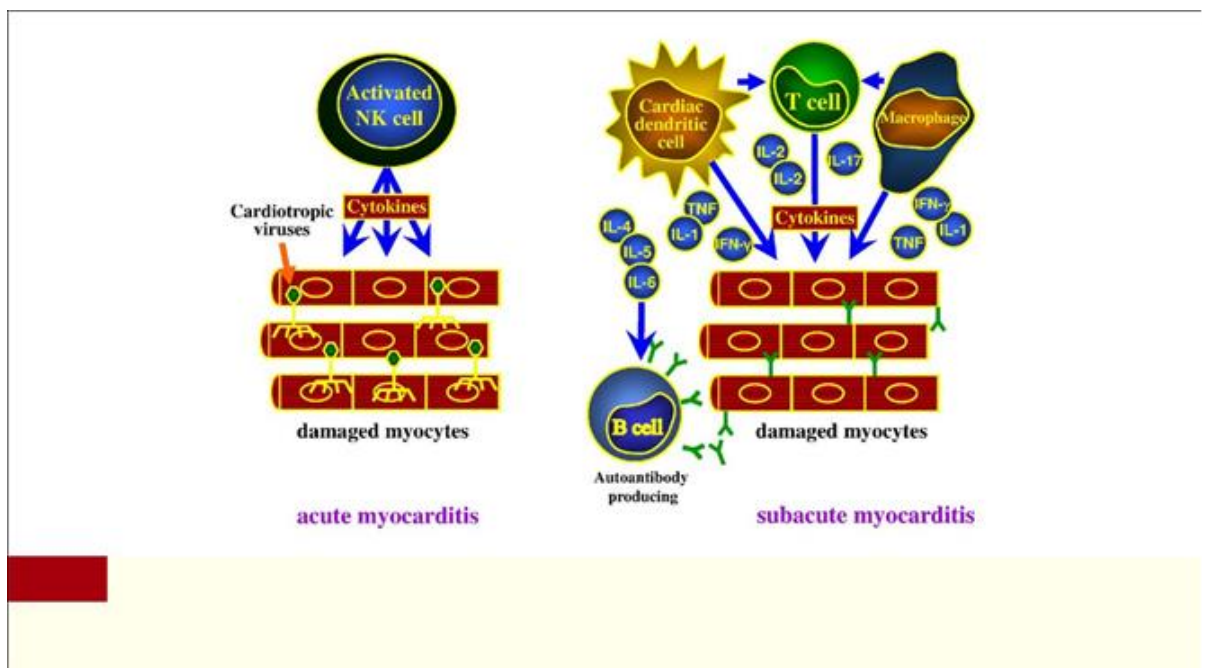


Figura 2. Fisiopatologia della Miocardite virale: dopo l'entrata del virus, la sua replicazione porta alla lesione acuta dei miociti (Miocardite acuta) e all'attivazione del sistema immunitario dell'ospite (Miocardite subacuta). IFN= interferon; IL= interleuchina; TNF= fattore di necrosi tissutale (Kindermann et al., 2012).

La maggior parte dei pazienti guarisce completamente. Invece, in altri casi, il virus persiste e l'interazione ospite-patogeno porta all'infiammazione cronica, a cicli ripetitivi di lesioni miocardiche e riparazione, all'apoptosi, a spasmi microvascolari coronarici e effetti autoimmuni. Queste risposte possono portare a continue lesioni miocardiche ed esitare in Miocardiopatia dilatativa e scompenso cardiaco. Questo può accadere anche dopo alcuni anni e alcuni casi di Miocardiopatia dilatativa idiopatica in cani e gatti possono rappresentare una Miocardite virale non riconosciuta (*Schober, 2014*).

Gli agenti infettivi possono causare alterazioni gravi e croniche attraverso:

- 1) l'infiltrazione diretta delle cellule infiammatorie;
- 2) l'azione delle tossine rilasciate;
- 3) la risposta immunitaria di tipo ritardato. Quest'ultima induce un processo infiammatorio secondario come risultato di un'alterazione alla struttura muscolare cardiaca (*Janus et al., 2014*).

Miocardite da Parvovirosi

La Parvovirosi canina è una malattia sistemica, infatti il Parvovirus è stato isolato da vari organi tra cui midollo osseo, polmoni, milza, rene e cuore (*Prittie, 2004*).

Ci sono diversi tipi di Parvovirus canino descritti in letteratura ma il Parvovirus-2 e le sue varianti sono i più comuni (*Sime et al., 2015*). I Parvovirus sono virus piccoli, non sviluppati e a singolo filamento di DNA. Necessitano di una cellula ospite per replicarsi e quindi infettano principalmente le cellule in rapida divisione, come gli enterociti dell'intestino tenue.

Le cellule cardiache sono sensibili all'infezione da Parvovirus canino soltanto durante la loro rapida riproduzione, che avviene con lo sviluppo in utero e nelle prime due settimane di vita. Gli anticorpi materni, acquisiti per mezzo della vaccinazione o di un'infezione precedente, vengono trasmessi alla prole e questo dà protezione ai cuccioli per diverse settimane (*Prittie, 2004*). Oggigiorno la grande maggioranza dei cani viene vaccinata contro la parvovirosi, ed è proprio grazie a questa protezione da parte degli anticorpi materni che la Miocardite parvovirale è ormai una malattia relativamente rara (*Sime et al., 2015*).

Da un punto di vista fisiopatologico possiamo considerare 3 fasi:

1. danno miocardico e attivazione di immunità innata, attraverso la trasmissione di anticorpi materni per mezzo della vaccinazione o di un'infezione precedente;
2. infiammazione acuta del miocardio con componenti immunitarie attive;
3. sviluppo di Miocardiopatia dilatativa secondaria a fibrosi e ristrutturazione (*Elamm, 2012; Mason, 2003*).

Dal punto di vista istopatologico la Miocardite parvovirale è caratterizzata da un infiltrato prevalentemente linfocitico non suppurativo e dalla presenza di corpi inclusi virali intranucleari (*Agungpriyono et al., 1999*).

Miocardite da West Nile virus

Il virus West Nile, di origine africana, è stato registrato per la prima volta nel mondo occidentale a New York nel 1999. In seguito si è diffuso in più di 40 stati dell'America, causando la malattia stagionale Encefalite West Nile nell'uomo, nei cavalli e negli uccelli. Tale malattia è trasmessa dalle zanzare (*Trock et al., 2001; Cantile et al., 2001*). Nel 2002 sono stati identificati due canidi

in Illinois (un cucciolo femmina di lupo in cattività di 3 mesi e un cane Golden Irish domestico di 8 anni) ai quali sono state diagnosticate, mediante esame immunoistochimico, un'encefalite e una Miocardite associate a infezione da West Nile virus. Prima di allora si riteneva che i canidi non fossero importanti per l'epidemiologia di questo virus (*Lichtensteiger et al., 2003*). Entrambi i canidi sono stati probabilmente infettati da punture di zanzare infette, che rappresentano il principale vettore della malattia, visto che il virus West Nile è stato rilevato in 12 specie di questi insetti in Illinois. È possibile, tuttavia, un'ulteriore via di infezione, quella dell'ingestione di volatili infetti. In particolare, il Golden Irish ha riportato una Miocardite acuta (principalmente negli atri), con numerosi aggregati di leucociti associati a miociti degenerati o necrotici. Anche il cucciolo di lupo ha riportato un piccolo focolaio di miocardite, con infiltrato linfocitico e macrofagico (*Lichtensteiger et al., 2003*).

Miocardite da altri virus

In un recente studio clinico (*Santilli et al., 2016*), effettuato su 25 cani con quadri cardiaci ipocinetici-dilatativi e/o aritmie cardiache di origine sconosciuta, sono state diagnosticate mediante biopsia endomiocardica miocarditi associate a coronavirus enterico e herpes-virus.

Miocarditi batteriche

Miocardite da Borreliosi (Malattia di Lyme)

La Borreliosi è una malattia zoonotica batterica, trasmessa da zecche, che colpisce gli animali domestici e l'Uomo ed è causata da una spirocheta Gram-negativa (*Borrelia burgdorferi* sensu

lato), che include almeno tre genospecie di patogeni: *B. burgdorferi* in senso stretto, *B. garinii* e *B. afzelii* (Londono *et al.*, 2005).

In Nord America l'interessamento del cuore nei cani è stato dimostrato in studi effettuati da Levy e Durray attraverso risultati clinici e sierologici (Levy *et al.*, 1988).

È interessante notare che in Europa ma non negli Stati Uniti le infezioni da *B. burgdorferi* nell'Uomo sono state associate a cardiomiopatie (Cadavid *et al.*, 2004; Bartunek *et al.*, 2007). La malattia di Lyme insorge nel 4-10% dei soggetti umani infetti ed è caratterizzata da aritmie, Miocardite e pericardite (Agudelo *et al.*, 2011).

Secondo alcuni studi, le manifestazioni cardiache di Borreliosi sono rare nei cani (Nielsen *et al.*, 2002). Tuttavia, in studi più recenti (Schanilec *et al.*, 2010), l'incidenza dei sintomi cardiaci è risultata maggiore del previsto.

Gli studi su animali da esperimento (soprattutto roditori) hanno mostrato che il 100% dei soggetti infettati da *Borrelia spp.* hanno sviluppato alterazioni del miocardio (Agudelo *et al.*, 2011).

Nell'Uomo adulto l'interessamento cardiaco nella malattia di Lyme è dell'8-10% (Bateman *et al.*, 2000; Boyle, 2006; Nalms *et al.*, 2007), nei pazienti veterinari non è stata ancora stabilita tale prevalenza di coinvolgimento cardiaco (Agudelo *et al.*, 2011).

Miocardite da Bartonellosi

La *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* e la simile specie di *alpha-Proteobatteri spp.* nei cani sono un'importante causa di Miocardite ed endocardite, associate a sincope e morte improvvisa (Breitschwerdt *et al.*, 1999).

In uno studio del 1999 effettuato su 12 cani, di cui 11 erano sieropositivi per *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, nella maggior parte è stata diagnosticata una cardiopatia in seguito a una malattia di breve durata, invece in quattro cani è stata riscontrata una malattia prolungata della durata di almeno 6 mesi. In 8 cani è stata diagnosticata ecocardiograficamente o istologicamente una endocardite valvolare e due di questi hanno riportato anche una miocardite multifocale da moderata a grave. All'esame istopatologico, eseguito nei cani sottoposti ad autopsia, sono state riscontrate aree multifocali di infiammazione del miocardio, ampiamente disseminate in entrambi i lati destro e sinistro del cuore. Questi focolai infiammatori sono stati associati ad arterie coronarie ispessite, spesso interrotte da aree di necrosi fibrinoide (Fig.3). I focolai infiammatori erano caratterizzati da perdita delle fibre del miocardio, neovascolarizzazione e diversi neutrofili e macrofagi. In alcune aree era presente un essudato purulento come componente di primo piano dei focolai infiammatori (*Breitschwerdt et al., 1999*).

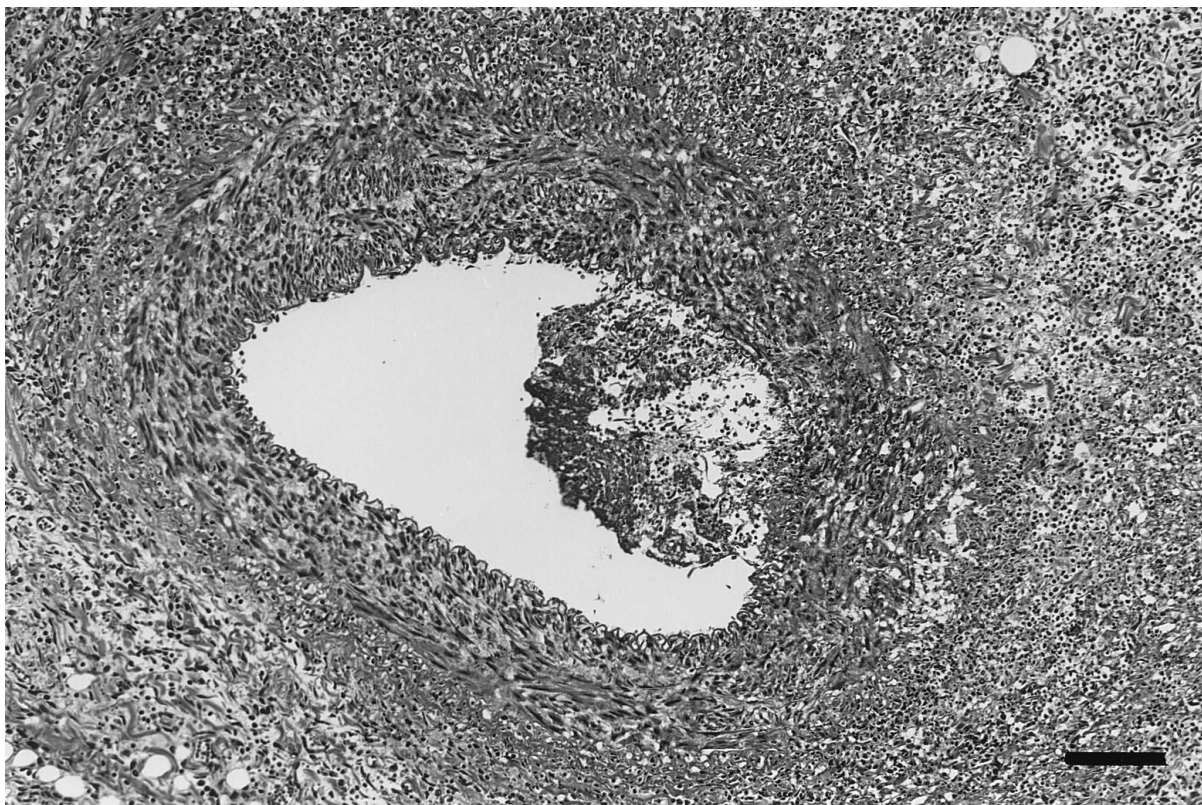


Figura 3. Arteria coronarica di cane affetto da bartonellosi, con una massa aderente di essudato infiammatorio e un rigonfiamento nel lume dell'arteria stessa, con infiammazione trasmurale della parete arteriosa sotto l'essudato infiammatorio. La grave infiammazione circostante l'arteria infiammata cancella la normale architettura tissutale. Ematossilina e eosina; bar = 107 Micron (Breitschwerdt et al., 1999).

Miocardite da *Streptococcus canis*

Streptococcus canis è un batterio Gram-positivo beta-emolitico che è stato isolato come flora commensale dalla pelle e dalle mucose dei cani (Greene et Prescott, 1998) ma anche di altri animali come gatti, ratti, topi, volpi e procioni (Murase et al., 2003).

Un caso di Miocardite da *Streptococcus canis*, con necrosi focale, è stato segnalato in un Gatto meticcio giapponese femmina di 11 anni (Matsuu et al., 2007). La distribuzione multifocale e la posizione intramiocardica delle lesioni ha indicato che gli organismi fossero di origine

ematogena. È stata riscontrata una componente fibroplastica lieve nel miocardio, circonferenziale la necrosi focale. La dimensione e il grado di fibroplasia delle lesioni miocardiche possono essere compatibili con la durata dell'inflammazione (*Matsui et al., 2007*).

Miocarditi parassitarie

Miocardite da Leishmaniosi

La Leishmaniosi viscerale è una zoonosi parassitaria causata da protozoi flagellati del genere *Leishmania spp.*. La Leishmaniosi viscerale si trasmette attraverso la puntura di insetti chiamati Phlebotominae, che appartengono al genere *Phlebotomus spp.* in Europa, Asia, Africa e *Lutzomyia spp.* in America latina, e sono considerati ospiti intermedi (*Monteiro et al., 2005*). Questo parassita è adatto a molti ospiti definitivi ma solo quelli canini sono considerati ospiti naturali e serbatoi della malattia (*Xavier et al., 2006*).

L'evoluzione dell'infezione da *Leishmania*, in particolare la possibile autoeliminazione del parassita e lo sviluppo di uno stato asintomatico o sintomatico, è il risultato di un'interazione tra il vettore (ripetute punture infettive), i parassiti (virulenza) e l'ospite (background genetico, risposta immunitaria, malattie coesistenti). I cani infettati si dividono comunemente in sensibili, nei quali la moltiplicazione illimitata del parassita induce danni d'organo e disfunzioni, e in resistenti, i quali eliminano il parassita e rimangono con un quadro clinico normale (*Koutinas et Koutinas, 2014*).

Sono state recentemente riportate, nei cani con Leishmaniosi viscerale, lesioni del miocardio caratterizzate da infiltrazione linfocitaria, necrosi e presenza della forma amastigote del

parassita, anche se non sono state associate ad alterazioni clinicamente rilevanti (*Rosa et al., 2013*).

Inoltre sono state riportate, in un cane affetto da Leishmaniosi viscerale, Miocardite ed arterite necrotizzante dell'atrio destro (*Torrent et al., 2005*).

Altri studi su cani con Leishmaniosi viscerale riportano Miocardite mononucleare, vasculite necrotizzante e pericardite (*Silva et al., 2009; Alves et al., 2010*). In tali studi si è dimostrato un aumento dei biomarcatori sierici di danno muscolare Creatinchinasi e Creatinchinasi-MB (*Medeiros et al., 2011*). Un terzo studio ha riscontrato un aumento della Troponina sierica I (cTnI) in cani affetti da Leishmaniosi viscerale (*Silvestrini et al., 2012*). Tali studi avvalorano l'ipotesi di lesione cardiaca associata a questo parassita, anche se non chiariscono l'ipotesi di possibili conseguenze cliniche legate alla Miocardite.

Inoltre, è stato eseguito uno studio prospettico nel quale sono state confrontate le caratteristiche istopatologiche, fisiche, ematologiche, biochimiche, sieriche (Creatinchinasi, Creatinchinasi-MB e Troponina I), radiografiche, elettrocardiografiche correlate al miocardio in un gruppo di 36 cani infettati per via naturale da *Leishmania spp.* (*Dos Santos et al., 2015*). Le lesioni vascolari sistemiche, osservate in questo studio, che sono state menzionate anche da altri autori (*Torrent et al., 2005; Rosa et al., 2013*), possono indicare un meccanismo indiretto di danno miocardico esacerbato dalla formazione e dalla deposizione degli immunocomplessi nell'endotelio vascolare. Tale meccanismo determina l'attivazione della risposta cellulare infiammatoria e il danno tissutale. Tuttavia dovrebbero essere condotti ulteriori studi per confermare l'ipotesi di fonti dirette e indirette di Miocardite associata a Leishmaniosi viscerale nei cani.

Altre lesioni istologiche, che sono state descritte nei cani affetti da Leishmaniosi viscerale, comprendono degenerazione ialina di fibre miocardiche (Alves et al., 2010), necrosi dei cardiomiociti (López-Peña et al., 2009; Alves et al., 2010; Rosa et al., 2013), collagene interstiziale aumentato e necrosi coagulativa nell'atrio e nel ventricolo destro (Rosa et al., 2013) e atrofia delle fibre muscolari (López-Peña et al., 2009). Questi risultati evidenziano sia la complessità delle lesioni causate da questa infezione sia la necessità di ulteriori studi.

Miocardite da Tripanosomiasi

La tripanosomiasi, detta anche Malattia di Chagas, è la principale causa di Miocardite e insufficienza miocardica nell'uomo e nel cane nell'America del Sud ed è causata dal parassita protozoiario emoflagellato *Trypanosoma cruzi* (Schober, 2014).

La Malattia di Chagas è trasmessa da un insetto vettore infetto, la cimice triatomina (Bern, 2015). La sua trasmissione avviene quando le feci dall'intestino dell'insetto, infettate nella fase di tripomastigote metaciclico del parassita, vengono ingerite o entrano in contatto con una ferita aperta (Barr, 2009). Il contatto col sangue (trasfusione o inoculazione accidentale) è stato riportato solo nell'uomo, mentre la trasmissione transmammaria e transplacentare è stata riportata sia nell'uomo che nei cani. Dopo l'infezione, i tripomastigoti circolano all'interno del flusso sanguigno e possono anche entrare nei macrofagi, diffondendosi in tutto il corpo. Nei cani i *Tripomastigoti* sono rilevabili nel sangue, per la citologia, solo dopo 3 giorni l'infezione (Barr et al., 1991).

Nei cani, i parassiti si trovano principalmente nel miocardio ma sono stati isolati anche da cervello, linfonodi, liquido cerebrospinale, fegato, milza, stomaco, intestino tenue, esofago e ghiandole surrenali (Kjos et al., 2008). Il picco della parassitemia nei cani si verifica circa 17

giorni dopo l'infezione, quando possono svilupparsi i segni di linfadenopatia generalizzata e Miocardite acuta (Barr, 2009; Vitt et al., 2016). Circa 14 giorni dopo l'infezione, i parassiti raggiungono i tessuti e sviluppano amastigoti, la forma intracellulare (Barr, 2009). Gli amastigoti continuano a moltiplicarsi e formano una pseudocisti all'interno dei cardiomiociti provocando una risposta infiammatoria che porta ad aritmie, dilatazione cardiaca e disfunzione sistolica (Malik et al., 2015; Bern, 2015).

Miocardite da Toxoplasmosi

La Toxoplasmosi è una delle zoonosi più diffuse al mondo perché è una malattia con un ampio spettro di ospiti (mammiferi, uccelli, rettili e molluschi). È causata dal *Toxoplasma gondii* ed è considerata una tra le principali malattie alimentari dell'uomo, tanto che negli Stati Uniti rappresenta la terza causa di morte tra questo tipo di malattie (Jones et al., 2009).

La Toxoplasmosi è asintomatica nella maggior parte dei soggetti umani colpiti, solo alcuni sviluppano linfadenopatia. Nei soggetti immunocompetenti raramente si presentano sintomi gravi quali miocarditi, polmoniti, encefaliti ed epatiti; questi ultimi si presentano, invece, nei pazienti immunocompromessi o malati di AIDS. Inoltre, la Toxoplasmosi può essere particolarmente grave se contratta in corso di gravidanza, poiché l'infezione del feto può essere causa di aborto e di difetti congeniti (Schluter et al., 2014).

La trasmissione della malattia può avvenire attraverso l'ingestione di carne infetta o di feci di gatto contaminate. Nella muscolatura cardiaca, in quella scheletrica, nel sistema nervoso centrale e nell'occhio si osserva la formazione di cisti terminali contenenti bradizoiti (Schluter et al., 2014; Tenter et al., 2000).

Nel cane la malattia è rara (*Dubey et Lappin, 1995*). Il gatto infetto generalmente non manifesta sintomi (*Schluter et al., 2014*) ma una piccola percentuale muore se contrae la forma grave di malattia (*Dubey et Carpenter, 1993*). Inoltre la Toxoplasmosi è grave nei cuccioli di gatto infettati per via congenita (*Dubey et Jones, 2008*). A questo proposito possiamo riportare uno studio effettuato su 25 cuccioli nati a termine da 5 madri, alle quali sono state inoculate per via orale cisti tissutali di *Toxoplasma gondii* durante il periodo della gravidanza (*Dubey et al., 1996*). Di questi, 22 cuccioli sono nati vivi e 3 sono nati morti da 16 a 31 giorni dopo l'inoculazione. Dato che 4 gattini sono stati mangiati dalle madri, i 21 rimasti, morti o soppressi, sono stati studiati istologicamente e in tutti è stata riscontrata Miocardite. Infatti il miocardio ventricolare e atriale riportava aree multifocali di necrosi contenenti e circondate da granulociti neutrofili, macrofagi e un certo numero di linfociti (*Dubey et al., 1996*).

Miocardite da Babesiosi

I parassiti *Babesia canis* e *Babesia gibsoni* sono responsabili in tutto il mondo della Babesiosi canina. Esistono 3 sottospecie di *Babesia canis*, ossia *Babesia canis canis*, *Babesia canis vogeli* e *Babesia canis rossi* (*Uilenberg et al., 1989*). *Babesia canis canis* si trova in Europa, *Babesia canis vogeli* in Africa settentrionale, America del Nord e Sudafrica (*Matjila et al., 2004*) e *Babesia canis rossi* in Africa meridionale (*Taboada et Merchant, 1991*). *Babesia gibsoni* si suddivide in 2 sottospecie: quella del Nord America e quella asiatica (*Zahler et al., 2000*).

La Babesiosi può provocare varie manifestazioni cliniche che sono difficili da riferirsi al danno esclusivo degli eritrociti. L'eziopatogenesi della malattia è rappresentata dalla invasione dei parassiti, dalla loro replicazione negli eritrociti con la distruzione degli stessi che porta ad anemia e conseguentemente a ipossia (*Lobetti, 2005*). Queste ultime rappresentano,

probabilmente insieme a un'intensa risposta infiammatoria, le cause dello sviluppo delle lesioni cardiache (*Reyers et al., 1998*). La distruzione degli eritrociti è multifattoriale, compresi i danni diretti del parassita alla membrana eritrocitaria, la rimozione dalla milza degli eritrociti danneggiati e parassitati, l'attivazione del complemento e la presenza di anticorpi anti-eritrociti, che causano un'anemia emolitica immuno-mediata secondaria (*Lobetti, 2005*). La Babesiosi canina può essere clinicamente classificata come semplice o complicata (*Jacobson et Clark, 1994*). La Babesiosi semplice è ulteriormente suddivisa in malattia lieve, moderata o grave, a seconda della gravità dell'anemia (*Jacobson et Clark, 1994*). La Babesiosi complicata è caratterizzata comunemente dalla presenza di insufficienza renale acuta, coagulopatia, ittero ed epatopatia, anemia emolitica immuno-mediata, sindrome da distress respiratorio acuto, ipotensione, pancreatite e shock (*Lobetti, 1998*). Le diverse complicanze possono inoltre sovrapporsi. Le lesioni cardiache che sono state osservate raramente nella forma complicata sono rappresentate da focolai di necrosi miocardica con macrofagi e infiltrazione dei neutrofili, emorragie subepicardiche e subendocardiche, microtrombi del miocardio, idropericardio ed emopericardio (*Taboada, 1998*). Tali alterazioni patologiche all'interno del miocardio sono localizzate generalmente nel ventricolo sinistro (*Lobetti et al., 2005*).

Miocardite da Neosporosi

La Neosporosi è una malattia parassitaria causata dal parassita coccidiale *Neospora caninum*, descritto per la prima volta non più di 30 anni fa (*Dubey, 1999*).

Le informazioni in merito alla Neosporosi umana sono scarse e si presume sia una patologia subclinica (*Agudelo et al., 2016*). In Medicina Veterinaria, invece, la malattia ha una diffusione a livello globale e colpisce sia cani sia altri canidi come il coyote, la volpe e i cani selvatici

(Cringoli *et al.*, 2002; Reichel *et al.*, 2007; Lyon, 2010), che sono ospiti intermedi e definitivi del parassita (Dubey *et al.*, 1990; Tranas *et al.*, 1999). Ogni razza di cane può essere colpita (Agudelo *et al.*, 2016) e la prevalenza di infezione varia da 0,5% a oltre il 30% (Cringoli *et al.*, 2002; Reichel *et al.*, 2007; Yagoob, 2011).

La trasmissione può avvenire sia verticalmente sia orizzontalmente, attraverso l'ingestione di tessuti infetti. Il *Neospora caninum* infetta diversi tessuti, prevalentemente del sistema nervoso centrale, dei nervi periferici e dei muscoli a causa dell'affinità del parassita verso di essi. Le lesioni miocardiche possono svilupparsi per il fatto che i tachizoiti si moltiplicano rapidamente all'interno dei miociti, causandone la lisi (Crookshanks *et al.*, 2007).

La letteratura scientifica riporta quattro casi di Miocardite associata a *Neospora caninum* nei cani: un Labrador Retriever di 2 anni (Barber *et Trees*, 1996), un Flat-Coated Retriever di 4 settimane (Barber *et Trees* 1996), un Mastiff maschio di 3 anni (Odin *et Dubey*, 1993) e un Bullmastiff femmina di 10 mesi (Thate *et Laanen*, 1998). Più recentemente, la Neosporosi è stata diagnosticata, tramite esame sierologico, in un American Staffordshire Terrier femmina di 12 anni, che ha riportato nell'esame cardiovascolare episodi di collasso e aritmia (Agudelo *et al.*, 2016).

2) MIOCARDITI IMMUNO-MEDIATE

In Medicina umana le miocarditi autoimmuni possono avvenire con interessamento esclusivo del cuore o in un contesto di disordini autoimmuni sistemici con manifestazioni extracardiache (Sagar *et al.*, 2012), come avviene nella Sarcoidosi, nella Sindrome ipereosinofilica, nella Sclerodermia e nel Lupus eritematoso sistemico.

In Medicina Veterinaria la letteratura scientifica riporta, come possibili fattori scatenanti le miocarditi immuno-mediate, cause infettive, disordini sistemici e ipersensibilità a farmaci (Schober, 2014).

3) MIOCARDITI TOSSICHE

Miocardite da morso di vipera

L'intossicazione a causa di un morso da Vipera comune europea o marasso (*Vipera berus*) è comune nei cani (Pelander et al., 2010). Questa specie di serpente si trova in tutta Europa, compresa la Scandinavia e la Gran Bretagna. Il veleno di vipera contiene proteinasi ed altri enzimi, cationi e metalli (Klaassen, 2008) e questa miscela tossica può causare danni ai tessuti (Pelander et al., 2010). In alcune persone o cani morsi da vipera l'infiammazione diventa sistemica e può indurre una disfunzione d'organo multipla e persino la morte.

In Medicina umana gli studi condotti hanno dimostrato che alcune persone morse da vipera sviluppano un'aritmia senza segni di danni significativi alle cellule del miocardio (Lalloo et al., 1997) (Seneviratne et al., 1999).

Non è ancora noto quanto incida il danno miocardico sulla morbilità e mortalità nei cani morsi da vipera. Si è certi invece che una parte dei cani avvelenati sviluppano un'aritmia cardiaca nei giorni successivi al morso. Le aritmie più comuni sono di origine ventricolare, ma poco si sa circa la loro patogenesi. Non si esclude un danno diretto a miociti da parte di miotossine specifiche nel veleno di vipera. Le alterazioni emodinamiche e l'infiammazione sistemica possono anche favorire danni alle cellule del miocardio. Danni al sistema di conduzione cardiaco, senza danno ai cardiomiociti, possono provocare aritmie anche in assenza di segni

biochimici di danno miocardico. In uno studio del 2010 (*Pelander et al., 2010*), in cui sono stati esaminati 24 cani presentati dopo aver subito un morso del serpente *Vipera berus*, segni di danno miocardico sono stati osservati in 8 (32%) dei cani totali e sono stati rilevati sia in assenza che in presenza di alterazioni dell'elettrocardiogramma clinicamente rilevanti. Infatti il grado di aumento della Troponina I (segno di danno miocardico) non appare correlato con la presenza dei disturbi del ritmo (*Pelander et al., 2010*).

Miocardite da antracicline (Doxorubicina)

La Doxorubicina è un farmaco chemioterapico efficace nel trattamento del linfoma e utilizzato anche nel trattamento dell'osteosarcoma del cane (*Tater et al., 2015; Selting et al., 2004*).

La cardiotossicità dopo la somministrazione della Doxorubicina è stata riportata nell'uomo, nel cane e nel gatto (*Hammer et al., 1991; Ogilvie et al., 1996; Sorenmo et al., 2007; Belham et al., 2007*). L'effetto cardiotossico potrebbe determinare una cardiomiopatia dose-dipendente (*Mauldin et al., 1992; Van Vleet et al., 1980*) e potenzialmente irreversibile, che si manifesta con aritmie e/o insufficienza miocardica (*Chlebowski, 1979*). L'esatto meccanismo della cardiotossicità è incerto ma potrebbe essere dovuto alla formazione di radicali liberi e alla perossidazione dei lipidi di membrana (*Sisson et al., 1999*). I primi effetti cardiotossici includono pericardite e miocardite, disfunzione del ventricolo sinistro e aritmie (*Chetboul et al., 2006; Belham et al., 2007*). La cardiotossicità può verificarsi durante tutto il tempo del ciclo chemioterapico ma anche dopo la sua fine (*Belham et al., 2007*).

In uno studio del 1992 (*Mauldin et al., 1992*) su 135 cani trattati con Doxorubicina, 37 riportavano alterazioni cliniche cardiache come aritmie e insufficienza cardiaca congestizia. I cani che sono stati sottoposti all'esame anatomo-patologico hanno mostrato degenerazione non-

infiammatoria miocardica, miocitolisi, vacuolizzazioni, fibrosi e arteriosclerosi intramurale delle coronarie. Al contrario, in uno studio del 2015 (*Tater et al., 2015*) è stato dimostrato che l'utilizzo della Doxorubicina a dosi standard nel trattamento del linfoma canino non può essere associato ad un significativo danno miocardico.

Le caratteristiche istopatologiche della tossicosi da Doxorubicina consistono in degenerazione vacuolare dei miociti, che è più severa nel subendocardio del ventricolo sinistro e del setto ventricolare, meno grave nel ventricolo destro e minima negli atri destro e sinistro. Una distensione e vacuolizzazione del reticolo sarcoplasmatico sono state riscontrate nei cardiomiociti danneggiati (*Van Vleet et al., 1980*).

DIAGNOSI

1. SINTOMATOLOGIA

I segni clinici di Miocardite nell'uomo vanno da sintomi lievi, come il dolore toracico acuto di nuova insorgenza, sensazione di fatica con o senza sintomi di insufficienza cardiaca, dispnea durante l'esercizio fisico o a riposo, palpitazioni associate ad alterazioni transitorie dell'elettrocardiogramma, fino a sintomi gravi come la sincope, le aritmie ventricolari, lo shock cardiogeno e la morte improvvisa. La malattia può esordire con segni aspecifici come febbre, con o senza evidenza di infezioni respiratorie e/o gastrointestinali, quali la diminuzione dell'appetito, la nausea, il vomito e la diarrea (*Caforio et al., 2013*).

In Medicina Veterinaria la Miocardite può dar luogo a diverse caratteristiche cliniche. I sintomi generali caratteristici nei cani e nei gatti sono la febbre, l'anoressia, la tosse produttiva, il dolore muscolare, l'intolleranza all'esercizio e la diarrea. Non c'è uno specifico segno clinico su cui si basa la diagnosi. Classicamente la combinazione di una malattia infettiva acuta e segni clinici correlati ad alterazioni del miocardio, come l'esordio improvviso di una aritmia ventricolare inspiegabile, una sincope, una debolezza persistente, una lieve e spesso transitoria disfunzione ventricolare, un acuto scompenso cardiaco congestizio o la morte improvvisa, possono suggerire il sospetto diagnostico. L'auscultazione toracica può rilevare l'evidenza di un'aritmia o di soffi cardiaci (*Schober, 2014*).

Oltre a questi segni e sintomi aspecifici di malattia, ogni specifico agente eziologico di Miocardite può essere accompagnato da aspetti clinici peculiari.

Nei cani affetti da Leishmaniosi i sintomi più comuni sono quelli dermatologici, come la dermatite esfoliativa o le placche ulcerose cutanee, ed un ingrossamento dei linfonodi (*Costa-Val et al., 2007; Alves et al., 2010; Dos Santos et al., 2015*). Il rapporto tra *Leishmania infantum* e malattia cardiopolmonare è piuttosto vago, essendo le condizioni patologiche come la Miocardite non suppurativa e la pericardite fibrinosa piuttosto rare (*Torrent et al., 2005; Koutinas A. et Koutinas C., 2014*).

Nella Babesiosi la tachicardia è una manifestazione clinica comune, che può essere attribuita ad anemia, febbre e stato di acidosi. Il risultato della tachicardia è l'ipossia miocardica, che può essere causa di aritmie ventricolari o disfunzione miocardica (*Lobetti, 2005*).

Le manifestazioni cliniche più comuni nei cani affetti da Neosporosi sono le alterazioni neuromuscolari a carico del sistema nervoso periferico e una sintomatologia del sistema nervoso centrale, come paresi e/o paralisi degli arti anteriori, atassia, anomalie dell'andatura,

comportamento alterato, cecità, inclinazione della testa, tremori e convulsioni (*Barber e Trees, 1996*).

Nella Borreliosi l'entità della sintomatologia varia considerevolmente (*Levy et Magnarelli, 1992*). Sia nell'uomo che negli animali i sintomi clinici si dividono in tre fasi (*Hovius et al., 1999; Deibener et al., 2001; Nielsen et al., 2002; Green et Straubinger, 2006*). Nella prima fase, che dura da alcuni giorni a settimane e che non è stata riscontrata nei cani, il sintomo clinico predominante è l'eritema migrante; nella seconda fase, che dura per mesi, si riscontrano sintomi muscoloscheletrici, come artrite cronica, cardiovascolari, come letargia o edema dovuti a insufficienza cardiaca, renali e neurologici, come meningite o encefalomyelite; infine nella terza fase, che può durare anche anni, si rilevano artrite ricorrente e malattie croniche cardiache e neurologiche. Le manifestazioni cardiovascolari si verificano di solito entro i primi 21 giorni di esposizione all'agente (*Lo et al., 2003; Nalms et al., 2007*) e fino a 9 mesi dopo l'insorgenza della malattia (*Bateman et Sigal, 2000*).

Il serpente *Vipera berus* è spesso causa di edema locale ed emorragia nella sede del morso nei cani e nell'uomo (*Pelander et al., 2010*). I casi che presentavano sospetta Miocardite presentavano alterazioni prevalentemente elettrocardiografiche: ritmo idioventricolare, arresto sinusale, depolarizzazione prematura ventricolare, depressione del segmento ST.

2. ELETTROCARDIOGRAFIA

In Medicina umana l'elettrocardiogramma è un test di primo livello in caso di sospetta Miocardite, anche se i risultati sono scarsamente specifici (*Caforio et al., 2007; Ukena et al., 2011*). Nei pazienti umani si possono riscontrare: complessi prematuri ectopici, blocchi atrio-ventricolari, blocchi di branca, alterazioni del segmento ST e dell'onda T (onda T

invertita), arresto sinusale, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale ed ipovoltaggio dell'onda R (*Caforio et al., 2013*).

In Medicina Veterinaria i risultati sono variabili e possono includere:

- 1) tachicardia sinusale persistente;
- 2) anormalità dei tratti ST, QT e dell'onda T;
- 3) complessi prematuri ventricolari o sopraventricolari;
- 4) disturbi della conduzione, come i blocchi atrioventricolari e senoatriali di II e III grado (*Church et al., 2007; Kaneshige et al., 2007; Woolley et al., 2007; Schober, 2014*);
- 5) fibrillazione atriale;
- 6) tachicardia ventricolare.

In base alla letteratura veterinaria disponibile, di seguito si riportano le alterazioni elettrocardiografiche peculiari di alcune cause eziologiche di Miocardite.

In corso di Leishmaniosi canina si riporta l'incidenza di marcata aritmia sinusale respiratoria, con arresti sinusali, nell'8-14% dei cani affetti (*Sousa et al., 2013; Dos Santos et al., 2015*).

Inoltre in corso di Leishmaniosi canina sono stati anche rilevati blocco atrioventricolare di I grado (*Torrent et al., 2005*), blocco di branca destra e complessi prematuri atriali (*Sousa et al., 2013*).

Nel corso della Borreliosi con interessamento cardiaco, le alterazioni elettrocardiografiche più spesso descritte sono i gravi blocchi atrioventricolari (*Bartunek et al., 2007*). Inoltre in un Boxer affetto da Borreliosi, con un quadro ecocardiografico ipocinetico-dilatativo, l'esame

elettrocardiografico ha rilevato una fibrillazione atriale con complessi QRS di durata aumentata (Agudelo et al., 2011).

In uno studio sul morso del serpente *Vipera berus* (Pelander et al., 2010), nel corso delle 36 ore post-morso il 25% dei cani hanno presentato alterazioni elettrocardiografiche:

- bradicardia sinusale;
- complessi prematuri atriali e ventricolari;
- sopraslivellamento o sottoslivellamento del segmento ST;
- arresto sinusale;
- ritmo idioventricolare accelerato.

In sintesi, anche se i risultati dell'elettrocardiogramma sono aspecifici, l'ECG può tuttavia suggerire il sospetto diagnostico di Miocardite ed indirizzare verso l'esecuzione di esami diagnostici ulteriori, quali il dosaggio di biomarker cardiaci e l'ecocardiografia (Schober, 2014).

3. RADIOGRAFIA

I risultati dello studio radiografico del torace, sia in Medicina umana che Veterinaria, possono essere insignificanti o evidenziare cardiomegalia, insufficienza cardiaca congestizia o infezione polmonare (Schober, 2014).

4. ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia in Medicina umana aiuta ad escludere malattie cardiache non infiammatorie, ed è fondamentale per monitorare i cambiamenti delle camere cardiache in termini di dimensioni, spessori, funzione ventricolare globale e presenza di versamento pericardico (*Caforio et al., 2013*). Le linee guida umane suggeriscono che tutti i pazienti, all'esordio di una sospetta Miocardite, devono essere sottoposti ad ecocardiografia trans-toracica, che deve essere ripetuta durante il ricovero se ci sono dei peggioramenti dei parametri emodinamici (*Caforio et al., 2013*). Nell'uomo, la Miocardite non sempre si associa ad alterazioni ecocardiografiche, ma frequentemente può causare una disfunzione ventricolare segmentale o globale (*Felker et al., 2000*). Nei casi in cui la disfunzione ventricolare sia globale, la miocardite può essere ecocardiograficamente simile ad una cardiomiopatia dilatativa (*Yilmaz et al., 2009*). Nelle forme fulminanti, la Miocardite spesso si presenta al reperto di un ventricolo sinistro non dilatato ma ipocontrattile, come conseguenza dell'intensa infiammazione che causa edema interstiziale e perdita della contrattilità ventricolare (*Pinamonti et al., 1988*). Il ruolo di tecniche di imaging innovative, come il Doppler tissutale o lo Strain-rate, rimane ancora da essere determinato (*Caforio et al., 2013*).

Anche in Medicina Veterinaria, le miocarditi non sempre si associano ad alterazioni ecocardiografiche. Tuttavia, nella maggior parte dei casi di Miocardite sintomatica, l'ecocardiografia evidenzia anormalità, quali: focali o diffusi ispessimenti del miocardio, acinesia segmentale o diffusa dei ventricoli ed in alcuni casi versamento pericardico (*Schober, 2014*). Tuttavia l'aspetto più importante dell'ecocardiografia è la sua capacità di escludere altri tipi di malattie miocardiche e valvolari.

In uno studio del 2014 su 11 cani con miocardite (*Janus et al., 2014*), l'ecocardiografia riportava:

- in 7 cani dilatazione delle camere cardiache;
- in 1 cane ipertrofia della parete ventricolare sinistra ed insufficienza mitralica;
- in 1 cane una massa di eziologia sconosciuta nel ventricolo sinistro;

5. BIOMARCATORI

Un biomarcatore è una molecola intracellulare rilasciata in circolo, in seguito alla perdita dell'integrità della membrana cellulare, che può essere oggettivamente misurata e valutata come indicatore di processi patologici o risposte farmacologiche ad un intervento terapeutico (*Langhorn et Willesen, 2016*).

Di seguito verranno descritti alcuni biomarcatori potenzialmente utili nella diagnosi di Miocardite.

PROTEINA C REATTIVA

In Medicina umana, la Proteina C reattiva (PCR) è spesso aumentata in corso di Miocardite, ma un suo aumento non conferma la diagnosi e può essere aspecifico in quanto lo ritroviamo spesso anche in altre patologie infiammatorie (*Caforio et al., 2010*).

In Medicina Veterinaria non ci sono attualmente studi riguardo la correlazione tra Proteina C reattiva e Miocardite.

TROPONINA

Convenzionalmente, le troponine cardiache sono state utilizzate per la diagnosi di infarto miocardico acuto nell'uomo e sono diventati i biomarcatori ideali per questa indicazione. Le troponine cardiache rappresentano una misura oggettiva dello stato dei cardiomiociti in malattie sia cardiache che non, e danno ulteriori informazioni rispetto a quelle fornite da ecocardiografia ed ECG (*Langhorn et Willesen, 2016*).

La troponina è un complesso proteico muscolare, che consiste di 3 subunità: I, T e C. Le subunità I e T hanno isoforme tessuto-specifiche per il muscolo cardiaco e scheletrico. Per la troponina C, l'isoforma cardiaca e l'isoforma scheletrica sono completamente omologhi, rendendo la subunità non idonea a essere utilizzata come marcatore cardiaco. Quindi per troponine cardiache si intendono solamente la troponina-I e la troponina-T (*Langhorn et Willesen, 2016*). Le troponine sono proteine puramente intracellulari, la maggior parte di esse è strutturalmente legata nell'apparato contrattile ed è talvolta nota come pool strutturale, mentre una quantità minore di troponina citosolica libera costituisce il cosiddetto pool citosolico (Fig.4).

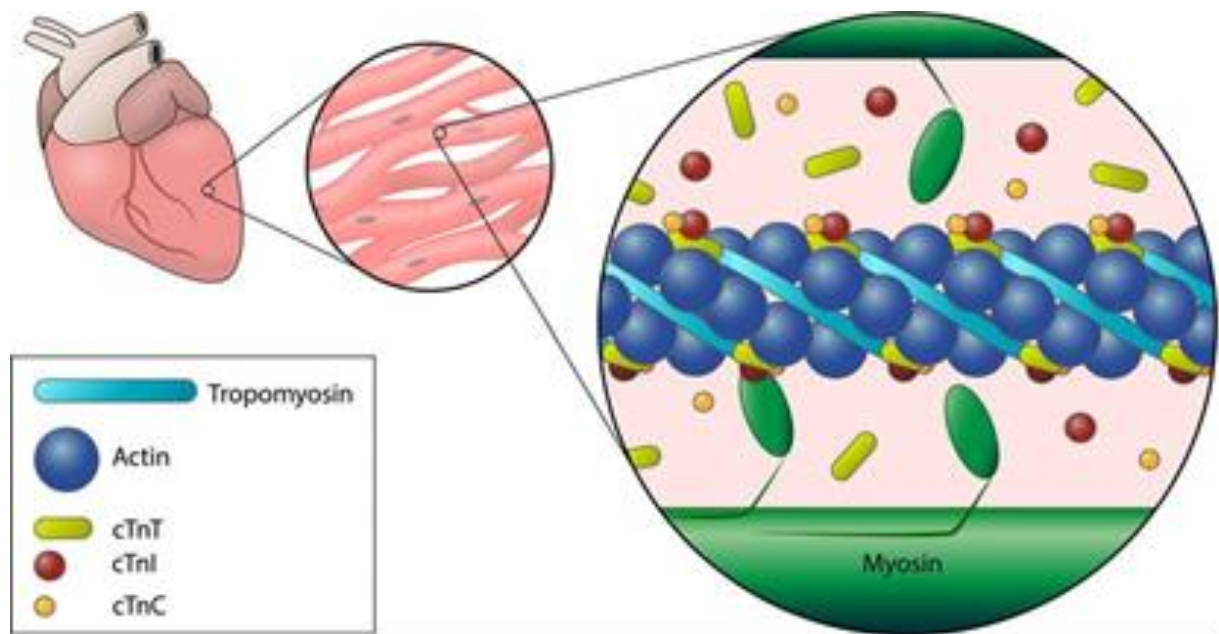


Figura 4. L'apparato contrattile di un cardiomiocita. L'interazione di filamenti sottili (actina) e spessi (miosina) è mediata dal complesso della troponina (troponina I, T e C) in presenza di calcio. La maggior parte della troponina è strutturalmente legata al filamento di actina ed è associata alla tropomiosina. Una piccola percentuale si trova libera nel citosol (Langhorn et Willesen, 2016).

Dopo un insulto cardiaco, si può assistere ad un aumento delle troponine entro 2-3 h e il livello massimo di concentrazione viene raggiunto generalmente nelle 18-24 h (Babuín et Jaffe, 2005). Dopo aver raggiunto tale picco possono mantenersi a livelli elevati per 10-14 giorni. La troponina cardiaca I (cTnI) è rilasciata in diverse concentrazioni molto più elevate rispetto alla troponina cardiaca T (cTnT) in seguito a insulto cardiaco. Questo potrebbe riflettere la dimensione molecolare più piccola della cTnI ma si ritiene anche che la cTnT assomigli di più all'apparato contrattile. Di conseguenza la presenza di un aumento delle concentrazioni di cTnT e cTnI sembra rivelare un danno cardiaco più grave rispetto all'aumento della sola cTnI (Langhorn et Willesen, 2016). L'emivita della troponina-I e della Troponina T è di circa 2 ore

e si sostiene che la cinetica di rilascio sia la stessa nel cane e nel gatto (*Langhorn et Willesen, 2016*).

La troponina cardiaca circolante condivide molte caratteristiche con il biomarcatore ideale: specificità cardiaca, alta sensibilità alle lesioni (alto contenuto di tessuto miocardico e rilascio anticipato dopo un insulto cardiaco), presenza trascurabile nella circolazione di individui sani, intervallo dinamico elevato, persistenza nella circolazione per giorni dopo la lesione e correlazione con la gravità del danno (*O'Brien, 2008*). Le troponine sono specifiche del cuore ma è importante sapere che non sono specifiche della malattia. Di conseguenza, un aumento della concentrazione di troponina riflette un danno miocardico indipendentemente dalla sua causa (*Barison et al., 2011*). Un altro fatto importante è che le troponine non sostituiscono la diagnostica cardiaca avanzata (ecocardiografia e ECG) nella valutazione cardiologica (*Langhorn et Willesen, 2016*).

Le troponine cardiache sono indicatori quantitativi di danno miocardico, che possono essere misurati attendibilmente nei cani e nei gatti, fornendo informazioni prognostiche. Clinicamente, infatti, possiamo affermare che, sia nelle malattie cardiache che non, basse concentrazioni di troponina generalmente sono associate a migliori possibilità di sopravvivenza, concentrazioni elevate, invece, identificano individui con rischio di morte maggiore (*Langhorn et Willesen, 2016*).

In Medicina Veterinaria, la troponina-I è considerata come marcatore d'elezione del danno cardiaco nei cani e nei gatti. La troponina cardiaca T è meno sensibile della troponina-I, essendo rilasciata solo con danno cardiaco più grave. Dato che i cani e i gatti raramente sviluppano infarto miocardico acuto e la malattia cardiaca primaria è spesso associata a danno miocardico

di basso grado, la troponina-I è diventata la scelta primaria negli studi iniziali negli animali (*Langhorn et Willesen, 2016*).

Oggi sono disponibili anche test più sensibili della troponina-T e il marcatore sta diventando sempre più disponibile per la ricerca veterinaria. La troponina cardiaca I e la troponina-T potrebbero differenziarsi leggermente in termini di potenziale prognostico ma nel complesso i due marcatori sono fonti altamente correlate di informazioni simili (*O'Brien et al., 2006*).

Un caso clinico (*Church et al., 2007*) descrive un cane morto improvvisamente con blocco atrioventricolare di terzo grado secondario a Miocardite acuta, in cui le concentrazioni sieriche di troponina I sono state 5 volte superiori rispetto agli altri pazienti con blocco atrioventricolare valutati.

Uno studio del 2002 (*Lobetti et al., 2002*) ha dimostrato che i cani morti a causa della Babesiosi, che presentavano lesioni del miocardio all'esame anatomico-patologico, riportavano concentrazioni più elevate di troponina cardiaca nel plasma rispetto ai sopravvissuti. Inoltre in uno studio del 2005 (*Lobetti, 2005*) si afferma che il grado di aumento delle concentrazioni plasmatiche di troponina I sembra essere proporzionale alla gravità della malattia.

In uno studio del 2010 (*Pelander et al., 2010*), in cui sono stati esaminati 24 cani presentati dopo aver subito un morso del serpente *Vipera berus*, è stato dimostrato che soltanto 8 di questi avessero segni di danno miocardico che risultava da un aumento delle concentrazioni sieriche di troponina cardiaca I.

In Medicina Veterinaria la ricerca sui marcatori cardiaci è in continua evoluzione, soprattutto negli ultimi anni. Nessun marcatore cardiaco ha ancora ottenuto il suo riconosciuto posto nel profilo biochimico veterinario generale insieme per esempio ai Biomarcatori renali ed epatici. La valutazione cardiologica in Medicina Veterinaria rimane generalmente relegata alla visita

clinica, all'elettrocardiogramma e all'ecocardiografia. Tuttavia sempre più studi suggeriscono l'utilizzo dei biomarcatori cardiaci, primo tra tutti la troponina I, come indicatore di danno miocardico subclinico o come indice prognostico in molte patologie cardiache e sistemiche (*Langhorn et Willesen, 2016*).

Alla luce degli ultimi studi, si ritiene utile includere la misurazione della troponina I nei cani e nei gatti con sospetto clinico di Miocardite. Inoltre, con la futura diffusione e riduzione dei costi, si consiglia di aggiungere la troponina I tra le variabili biochimiche esaminate di routine nei cani e gatti, proprio come vengono regolarmente misurate le variabili biochimiche che riflettono lo stato renale ed epatico (*Langhorn et Willesen, 2016*).

6. SIEROLOGIA

SIEROLOGIA VIRALE

In medicina umana, nei pazienti con sospetto diagnostico di Miocardite si possono utilizzare test sierologici virali. Tuttavia la sierologia virale positiva non significa necessariamente infezione miocardica, ma piuttosto indica l'interazione fra il sistema immunitario e l'agente virale. Pertanto la sierologia virale è di utilità limitata nella diagnosi di Miocardite virale (*Mahfoud et al., 2011*) perché la prevalenza di anticorpi IgG in circolo, rivolti verso i virus cardiotropici, è elevata anche in assenza di malattie virali cardiache (*Leone et al., 2012*). Inoltre, l'infezione da enterovirus non cardiotropici può causare una risposta anticorpale non distinguibile dalla risposta rivolta verso i virus cardiotropici (*Dennert et al., 2008*). In studi recenti infatti non si è dimostrata correlazione fra la sierologia virale ed i risultati della Biopsia Endomiocardica (*Mahfoud et al., 2011*).

In Medicina Veterinaria non ci sono studi sull'utilizzo della sierologia virale in corso di sospetta Miocardite.

AUTOANTICORPI CARDIACI SIERICI

Nell'uomo, è stata dimostrata la presenza sierica di autoanticorpi cardiaci sia nei pazienti affetti da Miocardite che in quelli affetti da Cardiomiopatia dilatativa (*Caforio et al., 2007*). L'eventuale assenza del genoma virale alla Biopsia endomiocardica e la presenza di autoanticorpi cardiaci nel siero, rilevabili in circolo, potrebbe suggerire il meccanismo immunomediato della Miocardite ed avvalorare l'effetto terapeutico benefico dell'immunosoppressione, dell'immunomodulazione e dell'immunoassorbimento (*Maisch et al., 2005; Dennert et al., 2008*). Le linee guida umane sulla miocardite suggeriscono di eseguire test per gli Autoanticorpi cardiaci nel siero (*Caforio et al., 2013*).

In Medicina Veterinaria non ci sono studi sugli autoanticorpi cardiaci sierici in corso di sospetta Miocardite.

7. RISONANZA MAGNETICA CARDIOVASCOLARE

In Medicina umana la Risonanza Magnetica Cardiovascolare è diventata il principale strumento per la valutazione non invasiva dell'infiammazione miocardica in pazienti con sospetta Miocardite (Fig.5). L'International Consensus Group fu fondato nel 2006 per realizzare un gruppo di esperti e dare delle raccomandazioni per l'uso della Risonanza Magnetica Cardiovascolare nella Miocardite. Tali raccomandazioni chiariscono le indicazioni, i protocolli

standard, la terminologia ed i criteri diagnostici della Risonanza Magnetica Cardiovascolare per la Miocardite (Criteri di Lake Louise) (*Friedrich et al.*, 2009).

A differenza delle altre modalità diagnostiche, l'utilità della Risonanza Magnetica Cardiovascolare non riguarda solo le anomalie funzionali e morfologiche dell'infiammazione miocardica ma permette di visualizzare anche le modifiche che avvengono a livello del tessuto cardiaco. Infatti in corso di Miocardite attiva possiamo evidenziare: edema intracellulare e interstiziale, iperemia, perdite capillari e, nei casi più gravi, necrosi cellulare e fibrosi (*Kishimoto et Hiraoka*, 1994). La valutazione con la Risonanza Magnetica Cardiovascolare della funzione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro è facilmente riproducibile e consente quindi di identificare, quantificare e monitorare anche lievi anomalie funzionali, se presenti (*Friedrich et al.*, 2009).

È importante essere consapevoli che la Risonanza Magnetica Cardiovascolare descrive lo stato del paziente in quel momento e non è in grado di differenziare tra forme acute, croniche o recidivanti (*Friedrich et al.*, 2009).

La metodologia della Risonanza Magnetica Cardiovascolare si sta evolvendo ad un ritmo rapido e dovremmo aspettarci sviluppi interessanti anche per la sua applicazione nella diagnosi di Miocardite in Medicina Veterinaria, visto che attualmente il costo elevato della sua attrezzatura non ne consente un facile utilizzo.

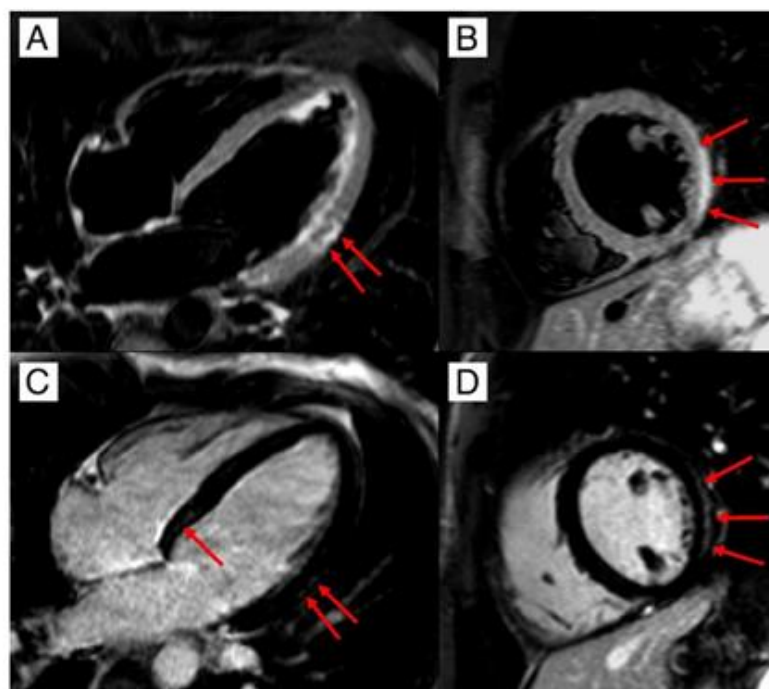


Figura 5. Immagini relative alla Risonanza magnetica Cardiovascolare di un giovane paziente con sindrome da dolore toracico acuto da Miocardite acuta. Immagini: (A) asse lungo e (B) asse corto che dimostrano la presenza di edema focale miocardico nella zona subepicardica della parete laterale del ventricolo sinistro (freccie rosse); (C) asse lungo e (D) asse corto che dimostrano la presenza del tipico aumento del gadolinio nella zona subepicardica della parete laterale del ventricolo sinistro e del setto basale (freccie rosse) (Kindermann et al., 2012).

8. BIOPSIA ENDOMIocardICA

In Medicina umana, nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici di sospetta Miocardite è consigliabile eseguire, in regime di ricovero ospedaliero ed in centri di elezione, la Biopsia Endomiocardica (Fig.6) (Caforio et al., 2013).

La Biopsia Endomiocardica è indispensabile per confermare il sospetto diagnostico di Miocardite ed identificare la relativa eziologia ed il tipo di infiammazione (es: Miocardite a cellule giganti, Miocardite eosinofila, Sarcoidosi, ecc.), il che implica differenza di trattamento e di relativa prognosi. Infatti la Biopsia Endomiocardica rappresenta la base per la sicurezza della terapia antivirale od immunosoppressiva in caso di negatività dell'infezione (*Kindermann et al., 2012*). Il valore diagnostico, prognostico e terapeutico della Biopsia Endomiocardica è attualmente rafforzato dall'immunoistochimica e dall'analisi del genoma virale che sono divenuti strumenti consolidati per raggiungere una diagnosi eziologica sicura. La Biopsia Endomiocardica dovrebbe essere eseguita più precocemente possibile nel decorso della malattia. Per ottimizzare la precisione diagnostica e ridurre gli errori devono essere prelevati almeno 3 campioni, ciascuno di 1-2 mm di dimensioni, dal ventricolo destro e/o dal ventricolo sinistro. Questi immediatamente devono essere fissati in formalina tamponata al 10%, a temperatura ambiente, per la microscopia ottica. Campioni aggiuntivi devono essere congelati subito in azoto liquido e conservati a -80 °C oppure conservati in tubi RNA a temperatura ambiente per la PCR virale (*Leone et al., 2012*).

Il contributo diagnostico della Biopsia Endomiocardica è migliorato tramite l'analisi molecolare con l'estrazione del DNA-RNA e l'amplificazione RT-PCR del genoma virale (*Caforio et al., 2013*). Dobbiamo ricordare che per escludere una infezione sistemica dovrebbe essere analizzato il sangue periferico in parallelo alla Biopsia Endomiocardica. La Biopsia Endomiocardica può essere ripetuta, se ritenuto necessario, per monitorare la risposta alla terapia eziologica o se sospettiamo un prelievo errato in un paziente con progressione inspiegabile della insufficienza cardiaca (*Caforio et al., 2013*).

In Medicina Veterinaria uno studio del 2016 (*Santilli et al., 2016*) ha descritto l'utilizzo della Biopsia Endomiocardica in 25 cani affetti aritmie o quadri cardiaci ipocinetici-dilatativi di

origine non chiara. Tale studio ha dimostrato che tale esame è una tecnica sicura ed utile nel riconoscere e classificare le lesioni del miocardio o le anomalie del ritmo cardiaco di natura non chiara dopo le indagini diagnostiche cardiologiche di routine.

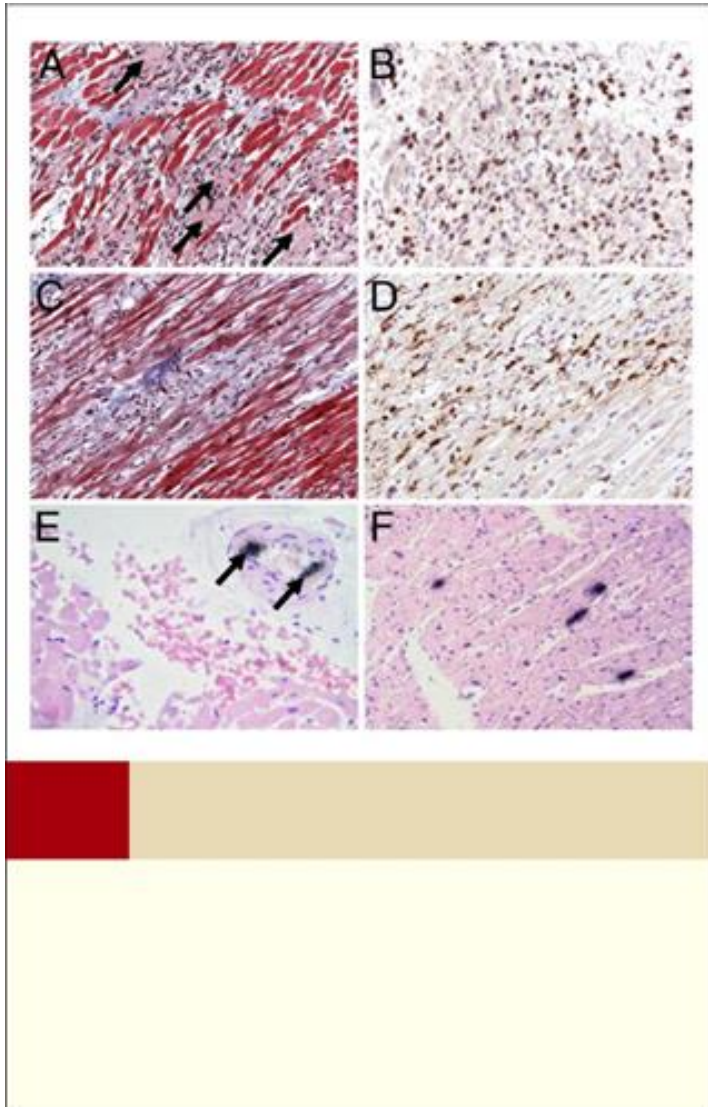


Figura 6. Istologia e immunoistologia di (A,B) Miocardite acuta e (C,D) Miocardite cronica. Nella Miocardite acuta, numerosi miociti sono associati a infiltrati di cellule mononucleate comprendenti cellule T CD3+ (B), mentre nella Miocardite cronica, cellule infiammatorie come macrofagi CD68+ (D) sono presenti principalmente in aree con fibrosi (C, colorate in blu). (E,F) L'ibridazione radioattiva in situ mostra la presenza dell'acido nucleico Parvovirus B19 nelle cellule endoteliali di un'arteriola in un paziente con Miocardite cronica (E), mentre acido ribonucleico di enterovirus è localizzato in diversi miociti (F) (Kindermann et al., 2012).

9. ESAME ANATOMO-PATOLOGICO

Le caratteristiche istopatologiche della miocardite includono l'invasione di cellule infiammatorie, edema interstiziale e una degenerazione e necrosi dei miocardiociti (*Schober, 2014*).

Il termine Miocardite è comunemente riservato a casi in cui gli infiltrati sono ampi e diffusi.

Gli infiltrati infiammatori possono essere in predominanza:

- linfociti (più spesso linfociti T maturi) con una larga componente istiocitaria, come comunemente si vede dopo un'infezione virale o durante la fase autoimmune post-virale;
- eosinofili, trovati dopo reazione di ipersensibilità ai farmaci, cause parassitarie o sindrome ipereosinofila;
- neutrofili, di solito associati a infezioni batteriche;
- linfociti B e plasmacellule, a significare la possibilità di infezioni batteriche così come di una causa tossica (*Schober, 2014*).

In uno studio del 2014 (*Janus et al., 2014*) condotto su campioni di muscolo cardiaco prelevati post-mortem da 11 cani con sospetto clinico di miocardite, 7 cani analizzati hanno riportato una generalizzata dilatazione delle camere cardiache (Fig.7A), 1 cane ha riportato un'ipertrofia della parete ventricolare sinistra con concomitanti alterazioni degenerative della valvola mitrale, 1 cane ha presentato materiale embolico nell'aorta e 1 cane ha presentato infarto della parete ventricolare sinistra (Fig.7B-C). Inoltre, 5 cani presentavano ascite grave, idrotorace e idropericardio; 1 cane ha riportato un notevole ispessimento del pericardio (Fig.7D).

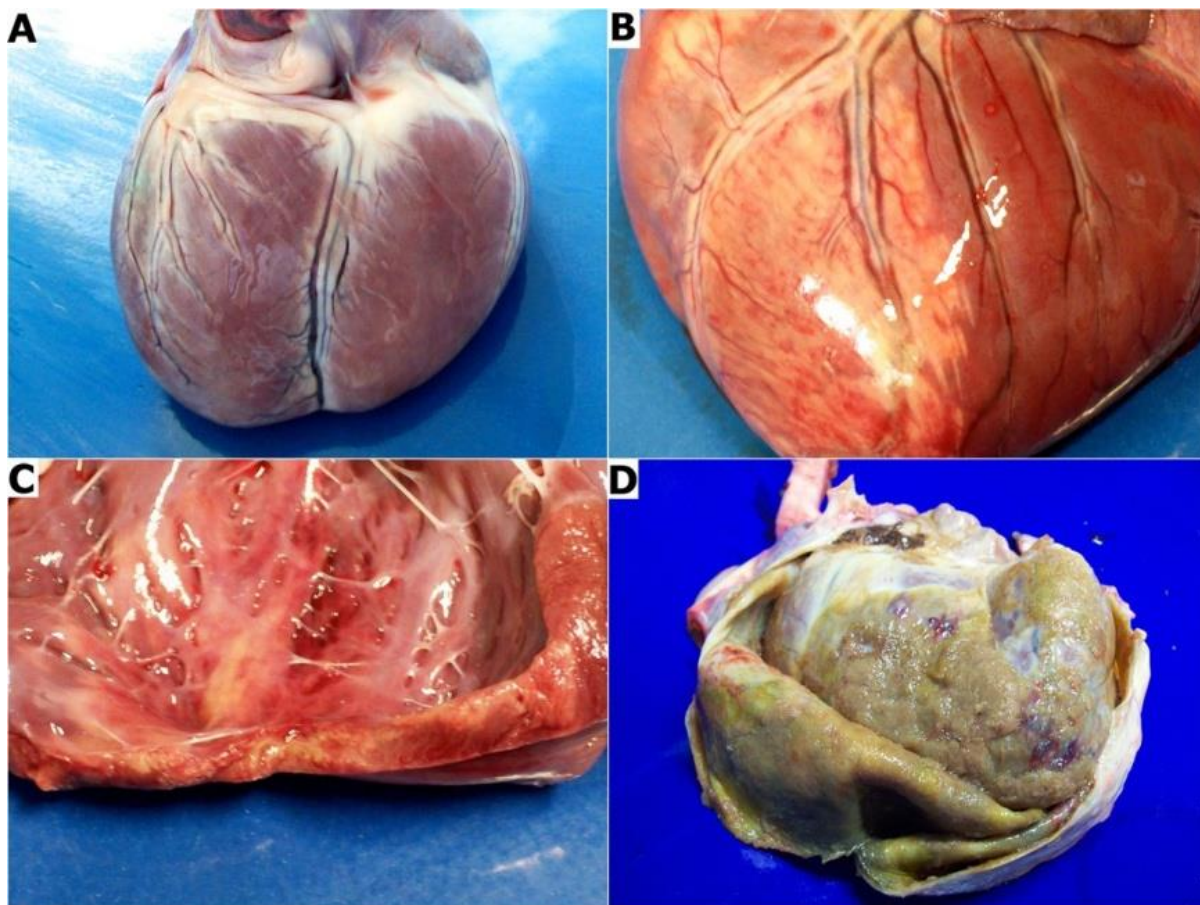
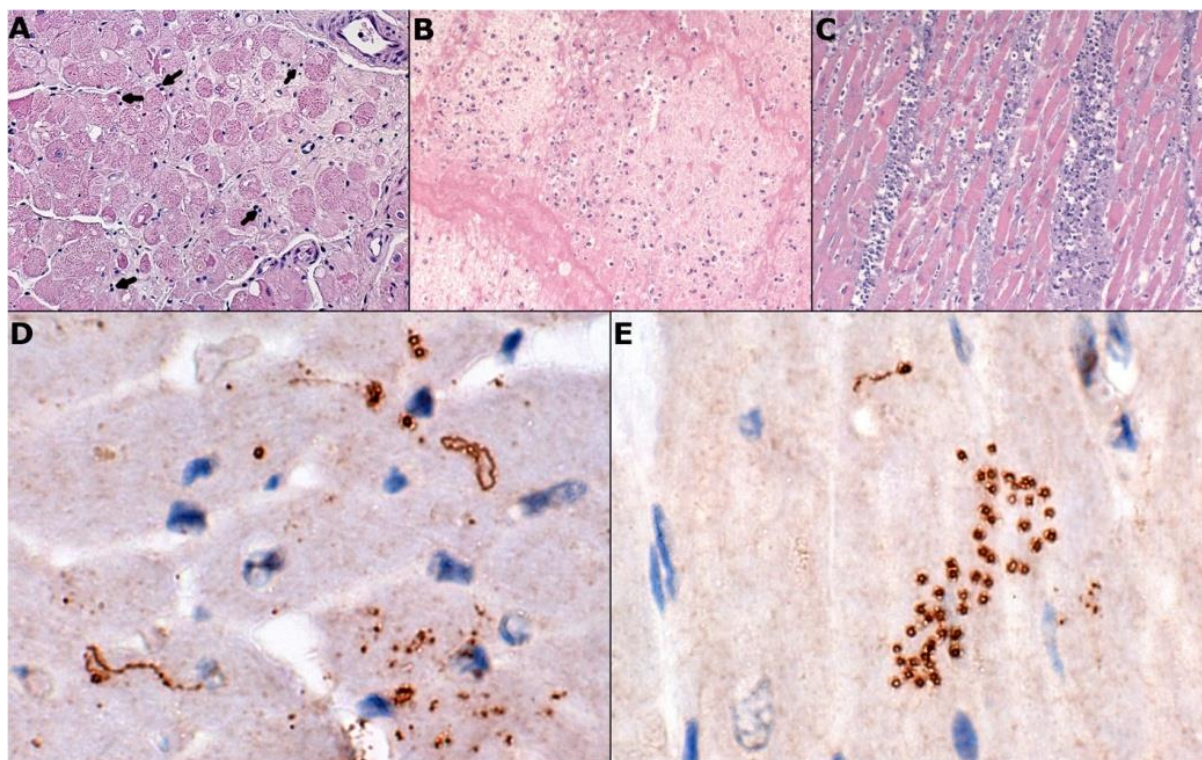


Figura 7. A - dilatazione generalizzata delle camere cardiache; B - infarto nella parete ventricolare sinistra; C - sito dell'infarto: alterazioni del muscolo cardiaco in sezione trasversale; D - ispessimento del pericardio con notevoli quantità di fibrina che riveste il cuore (Janus et al., 2014).

Nello stesso studio, all'esame istopatologico dei campioni cardiaci è stata rilevata la presenza di infiltrati infiammatori nel muscolo cardiaco in almeno un campione di ciascun cane. In 9 cani è stato osservato un infiltrato linfoplasmacitico di intensità maggiore all'interno delle pareti atriali rispetto a quelle ventricolari. Le cellule infiammatorie sono state osservate principalmente nell'area subendocardiaca nonostante fossero presenti anche in tutto il miocardio. Gli infiltrati infiammatori sono stati accompagnati da focolai di apoptosi dei

cardiomiociti, manifestatasi mediante perdita di striatura, da disturbi strutturali (ad esempio gonfiore dei cardiomiociti, offuscamento della struttura cellulare e alterazioni della colorazione, Fig.8A), e presenza di nuclei anomali (nuclei gonfi con una struttura alterata e presenza di alone). In tutti i cani analizzati, l'apoptosi dei cardiomiociti era più acuta nelle pareti atriali che in quelle ventricolari. Inoltre, tutti i cani esaminati hanno riportato una fibrosi da lieve a moderata nei campioni prelevati da entrambi gli atri. In 1 cane è stato osservato del materiale embolico nell'aorta e un'infiltrazione granulocitaria grave nel ventricolo sinistro, che si è diffusa fino al miocardio del ventricolo sinistro. Questa infiltrazione è stata accompagnata da un'infiltrazione linfoplasmocitaria, lieve e diffusa, e da focolai di apoptosi grave dei cardiomiociti (Fig.8B). L'esame istopatologico di 1 cane ha rivelato un'infiltrazione linfoplasmocitaria mista e granulocitaria all'interno del sito dell'infarto in entrambi gli atri (Fig.8C). Inoltre, nei campioni riguardanti 6 cani con titolo anticorpale positivo per borreliosi., la presenza di *Borrelia burgdorferi* e di forme cistiche anomali, considerate spore delle spirochete, è stata confermata mediante immunoistochimica (Fig.8D-E) (Janus et al., 2014).



*Figura 8. Microscopia dei campioni di cuore: A - degenerazione del miocardio con disturbi della struttura dei cardiomiociti, presenza di tessuto fibroso e infiltrati infiammatori lievi (freccie) (H & E; 200 ×); B - grave apoptosi dei cardiomiociti accompagnata da un'infiltrazione granulocitica acuta e un'infiltrazione linfoplasmocitaria lieve nel tessuto cardiaco adiuvante al materiale embolico (H & E; 200 ×); C - infiltrazione granulocitica grave e infiltrazione linfoplasmocitaria moderata del sito dell'infarto (H & E; 200 ×); D - forme vegetative e di spore della *Borrelia burgdorferi* nei campioni cardiaci (colorante IHC, 600 ×); E - Forme di spore della *Borrelia burgdorferi* nei campioni cardiaci (colorante IHC, 600 ×) (Janus et al., 2014).*

Cani e gatti che muoiono con segni aspecifici di Miocardite dovrebbero essere sempre sottoposti ad un esame anatomopatologico. Tale esame potrebbe contribuire a migliorare la nostra comprensione dei meccanismi alla base delle malattie infiammatorie che colpiscono il muscolo cardiaco.

TERAPIA

TERAPIA EZIOLOGICA

L'obiettivo terapeutico primario in corso di Miocardite è identificare e rimuovere gli agenti infettivi, tossici o sensibilizzanti. La terapia eziologica verso l'agente causante la Miocardite è sicuramente il trattamento più auspicabile. Tuttavia la terapia eziologica si è dimostrata efficace nell'uomo solo in studi sulla Miocardite a cellule giganti e la Sarcoidosi (*Kindermann et al., 2012*).

Riguardo la Miocardite virale, il trattamento con Interferon-beta nei pazienti umani con persistenza della Miocardite da enterovirus o adenovirus e con disfunzione ventricolare sinistra ha mostrato una eliminazione di genomi virali in tutti i pazienti e un miglioramento della funzione del ventricolo sinistro in 15 di 22 pazienti (*Kuhl et al., 2003*). In un successivo studio europeo randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, 143 pazienti con Miocardite virale e Miocardiopatia dilatativa sono stati trattati con Betaferon (Interferon-beta-1b) rispetto al placebo. Il trattamento con Betaferon ha ridotto in modo significativo la carica virale (enterovirus) nel miocardio; tuttavia la completa eliminazione virale (Parvovirus B19) non è stata ottenuta in tutti i pazienti. Una varietà di parametri sono stati valutati ma solo la classe funzionale NYHA e la valutazione globale del paziente è migliorata (*Kindermann et al., 2012*).

In Medicina Veterinaria, di fronte a pazienti con sospetta Miocardite, si ricerca al momento solo l'agente eziologico, che se identificato viene trattato in maniera specifica.

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

In medicina umana la terapia immunosoppressiva viene valutata nei casi di Miocardite sub-acute post-infezione virale o nelle miocarditi autoimmuni.

In letteratura umana sono presenti più di 20 studi clinici di trattamento delle miocarditi utilizzando terapia immunosoppressiva (*Kindermann et al., 2012*). Tuttavia l'efficacia del trattamento immunosoppressivo in corso di miocardite è controverso (*Hufnagel et al., 2000*).

In uno studio, il trattamento con immunosoppressori, tra cui Ciclosporina, Corticosteroidi, Azatioprina o Muronomab, migliorava la prognosi e produceva un tempo medio di sopravvivenza di 12 mesi rispetto ai 3 mesi in pazienti con miocardite non trattati (*Cooper et al., 2008*). In un altro studio, la terapia immunosoppressiva con Prednisone ed Azatioprina nella cardiomiopatia infiammatoria ha dimostrato un significativo miglioramento della frazione di eiezione e una diminuzione delle dimensioni del ventricolo sinistro (*Wojnicz et al., 2001*).

Contrariamente, uno dei più grandi studi clinici di trattamento controllato e randomizzato in pazienti con Miocardite non è riuscito a dimostrare un beneficio della terapia immunosoppressiva aggiuntiva alla terapia dell'insufficienza cardiaca (*Mason et al., 1995*). In questo studio, non sono stati dimostrati né una differenza nella mortalità né un miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro dopo 1 anno di trattamento con Prednisone associato a Azatioprina o Ciclosporina. In aggiunta, i risultati dello Studio Europeo di Epidemiologia e Trattamento di Malattia infiammatoria del Cuore (*Hufnagel et al., 2000*) hanno dimostrato che l'infiammazione è stata eradicata nel 59% dei pazienti trattati con agenti immunosoppressori, tuttavia è anche scomparsa spontaneamente nel 40% del gruppo placebo.

Purtroppo la validità di molti studi è anche limitata dal fatto che in molti casi non sono state eseguite adeguate analisi immunoistologiche e biologiche molecolari su Biopsia

Endomiocardica. Inoltre in molti studi non è presente un gruppo di controllo (*Kindermann et al., 2012*).

A causa di questi risultati controversi, la terapia immunosoppressiva non è diventata uno standard nella terapia della miocardite. Tuttavia la terapia immunosoppressiva è sicuramente utile per la Miocardite acuta a cellule giganti e la Sarcoidosi, come anche per i pazienti con Miocardite acuta associata a malattie autoimmuni, per esempio la Miocardite da Lupus Eritematoso Sistemico.

In Medicina Veterinaria non ci sono studi che abbiano valutato l'efficacia della terapia immunosoppressiva in cani con sospetta Miocardite. Ciononostante si registra la tendenza dei medici veterinari a considerare la terapia antinfiammatoria ed immunosoppressiva (FANS o corticosteroidi) come trattamento d'elezione in corso di sospetta Miocardite. Tuttavia, non conoscendo l'agente eziologico ed il tipo di Miocardite, tali trattamenti potrebbero essere dannosi (*Schober, 2014*). In particolare l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può essere dannoso perché potrebbe ridurre la clearance virale, contribuire ad una risposta citotossica esagerata, indurre spasmi vascolari delle coronarie e ritardare la riparazione del miocardio (*Schober, 2014*)

TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE

In medicina umana, nella prima fase dell'insorgenza della Miocardite non è stata registrata alcuna differenza nella funzione del ventricolo sinistro nei pazienti trattati con immunoglobuline per via endovenosa rispetto ai pazienti trattati con placebo (*McNarnara et al., 2001*). Tuttavia i bambini con Miocardite acuta hanno mostrato, nel primo anno dopo il

trattamento, un miglioramento della funzione ventricolare sinistra e della sopravvivenza (*Drucker et al., 1994*).

In Medicina Veterinaria non sono presenti studi a riguardo.

IMMUNOASSORBIMENTO

L'obiettivo dell'Immunoassorbimento è l'eliminazione di anticorpi contro varie proteine cellulari del cuore che sono state identificate nei pazienti con Miocardiopatia dilatativa e Miocardite (*Felix et al., 2002*). È dimostrato che la rimozione di anticorpi circolanti nella Cardiomiopatia dilatativa migliora la funzione cardiaca e i marker clinici e umorali della gravità dell'insufficienza cardiaca (capacità di esercizio, NT-pro-BNP (N terminale-pro-B peptide natriuretico) nonché i parametri emodinamici (l'indice di gittata sistolica, le resistenze vascolari sistemiche). Inoltre, l'immunoassorbimento diminuisce l'infiammazione del miocardio (*Doesch et al., 2009*). In pazienti con cardiomiopatia infiammatoria, la funzione sistolica del ventricolo sinistro migliora dopo immunoassorbimento della proteina A (*Bulut et al., 2010*).

In Medicina Veterinaria non sono presenti studi a riguardo.

TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA SECONDARIA A MIOCARDITE

Nell'uomo, il regime terapeutico standard per l'insufficienza cardiaca si basa sull'uso di farmaci beta-bloccanti, diuretici, digitalici, ACE inibitori, Sartanici o antagonisti dell'aldosterone (*Dickstein et al., 2008*).

ACE INIBITORI e ARB (SARTANICI)

Studi sperimentali nel ratto hanno dimostrato che il Captopril, il Losartan e l'Olmesartan riducono significativamente l'infiammazione, la necrosi e la fibrosi nelle miocarditi virali e autoimmuni (*Godsel et al., 2003; Seko, 2006*). Il trattamento con il Losartan migliora la funzione del ventricolo sinistro e riduce la progressione del rimodellamento cardiaco (→ Miocardiopatia Dilatativa) (*Sukumaran et al., 2010*).

DIURETICI

I diuretici sono usati per prevenire o trattare il sovraccarico dei liquidi. La Torasemide riduce la progressione della Miocardite verso la Miocardiopatia Dilatativa (*Veeraveedu et al., 2008*).

B-BLOCCANTI

Il trattamento con Beta-Bloccanti deve essere evitato nella fase acuta dell'insufficienza cardiaca e nel trattamento precoce della Miocardite fulminante (*Dickstein et al., 2008*); nelle altre fasi migliora la funzione ventricolare, riduce il ricovero ospedaliero e aumenta la sopravvivenza (*Kindermann et al., 2012*).

ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE

La somministrazione è raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico, con sintomi persistenti delle classi funzionali NYHA II, III e IV. Studi su ratti affetti da miocarditi virali hanno dimostrato un miglioramento del rimodellamento miocardico, con soppressione della fibrosi (*Xiao et al., 2009*).

GLICOSIDI CARDIACI

Alte dosi di Digossina incrementano la produzione miocardica di citochine pro-infiammatorie peggiorando il danno miocardico nei ratti affetti da Miocardite virale (*Matsumori et al., 1999*).

La Digossina dovrebbe quindi essere evitata nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca indotta da Miocardite virale (*Kindermann et al., 2012*).

Generalmente in cani e gatti con sospetta Miocardite e con sintomi di insufficienza cardiaca, la terapia medica è rivolta alla riduzione del carico cardiaco, al miglioramento della funzione della pompa ventricolare, alla soppressione dell'eccessiva attivazione neuroendocrina e delle aritmie e alla protezione cardiaca a lungo termine. Le opzioni di trattamento includono diuretici, ACE-inibitori, farmaci inotropi positivi, spironolattone e beta-bloccanti (*Schober, 2014*). Inoltre l'attivazione delle citochine in conseguenza al processo infiammatorio porta alla stimolazione dell'acido nitrico e alla produzione di eccessive quantità di ossido nitrico da parte dei miociti lesionati. Teoricamente questo effetto può essere attenuato con un farmaco inotropo positivo, il Pimobendan e/o il calcio-antagonista Amlodipina (*Schober, 2014*).

TERAPIA ANTIARITMICA, PACEMAKER E DEFRIBILLATORE CARDIACO IMPIANTABILE

Le aritmie emodinamicamente rilevanti necessitano di trattamento antiaritmico. Comunemente le aritmie nella Miocardite acuta sono instabili, infatti sia l'aritmia sia il meccanismo elettrofisiologico sottostante possono cambiare rapidamente.

In Medicina umana, il temporaneo inserimento di pacemaker è indicato per i pazienti con Miocardite acuta che si presentano con blocco atrio-ventricolare sintomatico di II° o III° grado. L'inserimento di un defibrillatore cardiaco impiantabile in pazienti con Miocardite è indicato dopo un episodio di arresto cardiaco a causa di fibrillazione ventricolare o dopo tachicardia ventricolare sintomatica (*Kindermann et al., 2012*).

Anche in veterinaria i cani e gatti con Miocardite necessitano di temporaneo o permanente Pace-maker cardiaco per risolvere il blocco atrio-ventricolare e ottenere la stabilizzazione emodinamica (*Schober, 2014*).

SUPPORTO CARDIACO CIRCOLATORIO E TRAPIANTO DI CUORE

Per i pazienti con shock cardiogeno dovuto a Miocardite acuta fulminante che peggiorano nonostante la terapia medica ottimale, il supporto meccanico circolatorio o l'ossigenazione extracorporea a membrana possono essere indicati in attesa di inviare il paziente verso il trapianto cardiaco (*Cooper, 2009*). Nonostante la grave situazione iniziale, questi pazienti hanno una buona prognosi, dal 60% all' 80% di sopravvivenza e di recupero della funzione ventricolare sinistra (*Mirabel et al., 2011; Rajagopal et al., 2010*). La terapia aggressiva con sistemi di supporto circolatorio meccanici è giustificata e dovrebbe essere considerata precocemente per i pazienti con Miocardite acuta fulminante quando la terapia farmacologica massimale non ha prodotto risposta clinica sufficiente (*Kindermann et al., 2012*).

In Medicina Veterinaria non sono presenti studi a riguardo.

PROGNOSI

In Medicina umana la prognosi dei pazienti con Miocardite dipende dalla sintomatologia clinica, da diversi parametri ecocardiografici ed ECG, e dai risultati della Biopsia Endomiocardica. I pazienti con Miocardite acuta e conservata frazione di eiezione del ventricolo sinistro hanno una buona prognosi con un alto tasso di miglioramento spontaneo senza sequele (*Blauwet et Cooper, 2010*).

In uno studio di Kindermann (*Kindermann et al., 2008*) sul ruolo prognostico della Biopsia Endomiocardica, sono stati esaminati 181 pazienti con sospetta Miocardite attraverso un'analisi dettagliata dei campioni del miocardio, tra cui la colorazione immunoistochimica, per la caratterizzazione dell'infiammazione, e l'analisi patologica molecolare, per il rilevamento del genoma virale. Prove immunoistologiche di infiltrati infiammatori nel miocardio (con o senza evidenza di rilevamento del genoma virale) hanno dimostrato un ruolo importante per prevedere la morte cardiovascolare e la necessità di trapianto di cuore (*Kindermann et al., 2012*).

In pazienti con Sarcoidosi cardiaca o Miocardite giganto-cellulare la prognosi dipende probabilmente dal trattamento iniziato precocemente (terapia immunosoppressiva o trapianto di cuore) (*Kindermann et al., 2012*).

In Medicina Veterinaria al momento non esistono studi o risultati clinici riguardo alla prognosi nei cani e gatti affetti da Miocardite.

CONCLUSIONI

La Miocardite è una malattia cardiaca risultante da una vasta gamma di cause infettive, immunitarie e tossiche. I pazienti affetti da Miocardite possono presentare sintomi transitori e recuperare completamente la funzione cardiaca, possono presentare morte improvvisa o possono sviluppare cronicamente cardiomiopatia dilatativa e insufficienza cardiaca.

In Medicina Veterinaria la Miocardite è sicuramente una patologia sotto-diagnosticata. Ciò che attualmente limita maggiormente la nostra efficacia diagnostica è senza dubbio lo scarso utilizzo della Biopsia Endomiocardica nei casi di sospetta Miocardite. Tale tecnica non è utilizzata frequentemente nei piccoli animali per la sua natura invasiva, per la necessità di anestetizzare i pazienti e per la piccola dimensione degli stessi. Tale sviluppo, nella Veterinaria, consentirebbe di effettuare una diagnosi precoce della malattia infiammatoria miocardica e, conseguentemente, di utilizzare una terapia appropriata e soprattutto tempestiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F., et al. Update on Myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012; 59:779-92.
2. Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal. 2013.
3. Maisch B., Richter A., Sandmoller A., et al. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). Herz 2005; 30:535-544.
4. Shi Y., Chen C., Lisewski U., et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1219-26.
5. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999; 99:1091-100.
6. Schober K.E. Myocarditis. Kirks Current Veterinary, 2014, Cap. 63.
7. Janus I., Noszczyk-Nowak A., Nowak M., et al. Myocarditis in dogs: etiology, clinical and histopathological features (11 cases: 2007-2013). Irish Veterinary Journal 2014; 67:28.
8. Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management and prevention. J Vet Emerg Crit Care, 2004;14(3):167-176.
9. Sime T.A., Powell L.L., Schildt J.C., Olson E.J. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2015;25:765-769.

10. Elamm C., Fairweather D., Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*, 2012; 98:835-840.
11. Mason J. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res*, 2003; 60:5-10.
12. Agungpriyono DR., Uchida K., Tabaru H. et al. Subacute massive necrotizing myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Vet Pathol*, 1999; 36:77-80.
13. Trock SC., Meade BJ., Glaser AL. et al. West Nile virus outbreak among horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg Infect Dis*, 2001; 7:745-7.
14. Cantile C., Del Piero F., Di guardo G., Arispici M. Pathologic and immunohistochemical findings in naturally occurring West Nile virus infection in horses. *Vet Pathol*, 2001; 38:414-21.
15. Lichtensteiger C.A., Heinz-Taheny K., Osborne T. et al. West Nile Virus Encephalitis and Myocarditis in Wolf and Dog. *Emerging Infectious Diseases*, 2003; Vol. 9, No. 10.
16. Santilli R.A., Perego M., Tursi M. et al. Role of Right endomyocardial biopsy to characterise unexplained myocardial and rhythm disorders in the dog. *ECVIM-CA Abstracts*, 2016; ESVC-O-17.
17. Londono D., Bai Y., Zuckert WR. et al. Cardiac apoptosis in severe relapsing fever Borreliosis. *Infection and Immunity*, 2005; 73:7669-7676.
18. Levy SA., Duray PH. Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*. Similarity to human Lyme carditis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1988; 2:138-144.

19. Cadavid D., Bai Y., Hodzic E. et al. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Laboratory Investigation*, 2004; 84:1439-1450.
20. Bartunek P., Gorican K., Mrazek V. et al. Significance of *Borrelia* infection in development of dilated cardiomyopathy (a pilot study). *Prague Medical Reports*, 2007; 108:339-347.
21. Agudelo C.F., Schanilec P., Kybicova K. et Kohout P. Cardiac manifestations of borreliosis in a dog: a case report. *Veterinarni Medicina*, 2011; 56:85-92.
22. Nielsen A., Carr A., Heseltine J. Update on canine Lyme disease. *Veterinary Medicine*, 2002; 97:604-610.
23. Schanilec P., Kybicova K., Agudelo CF. et Trembl F. Clinical and diagnostic features in three dogs naturally infected with *Borrelia* spp., 2010; 79:319-327.
24. Bateman H. et Sigal L. Update on Lyme carditis. *Current infectious Disease Reports*, 2000; 4:299-301.
25. Boyle AJ. The heart and infectious diseases. In: Topol EJ, Califf RM (eds.): *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2006; 656-668.
26. Nalmas S., Nagarakanti R., Slim J. et al. Electrocardiographic Changes in Infectious Disease. *Hospital Physician*, 2007; 9:15-27.

27. Breitschwerdt E.B., Atkins C.E., Brown T.T. et al. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* e relativi agenti del gruppo alfa dei proteobatteri nei cani con aritmie cardiache, endocardite o miocardite. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999; p. 3618-3626.
28. Greene C.E. et Prescott J.E. Streptococcal and other Gram-positive bacterial infection. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 1998; p.205-214.
29. Murase T., Morita T., Sunagawa Y. et al. *Vet Rec*, 2003;153:471-472.
30. Matsuu A., Kanda T., Sugiyama A. et al. Mitral Stenosis with Bacterial Myocarditis in a Cat. *J. Vet. Med. Sci*, 2007; 69(11):1171-1174.
31. Monteiro E.M., Silva J.F.C., Costa R.T. et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005; vol.38, pag. 147-152.
32. Xavier S.C., Chiarelli I.M., Lima W.G. et al. Canine visceral leishmaniasis: a remarkable histopathological picture of one asymptomatic animal reported from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2006; Vol. 58, p. 994-1000.
33. Koutinas A.F., Koutinas C.K. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum/chagasi*. *Veterinary Pathology*, 2014; 51(2), 527-538.
34. Rosa F.A., Leite J.H.A.C., Braga E.T. et al. Cardiac lesions in 30 dogs naturally infected with *Leishmania infantum chagasi*. *Vet. Pathol.* 2013; v.51, p.503-606.
35. Torrent E., Leiva M., Segales J. et al. Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *J. Small. Anim. Pract.*, 2005; v.46, p.549-552.

36. Silva B.C., Rachid M.A., Vieira F.G. et al. Chronic pericarditis in a naturally *Leishmania chagasi* infected dog. Braz. J. Vet. Pathol., 2009; v.2, p.107-10.
37. Alves G.B.B., Pinho F.A., Silva S.M. et al. Cardiac and pulmonary alterations in symptomatic and asymptomatic dogs infected naturally with *Leishmania chagasi*. Braz. J. Med. Biol. Res., 2010; v.43, p.310-315.
38. Medeiros A.A., Soares N.P., Mundim A.V. et al. Níveis de CK e CK-MB em cães naturalmente infectados por *Leishmania*. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2011; 38.
39. Silvestrini P., Piviani M., Alberola J. et al. Serum cardiac Troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. Vet. Clin. Pathol., 2012; v.41, p.568-574.
40. Dos Santos F.P., Pascon J.P.E., Pereira B.L. et al. Clinical and histopathological features of myocarditis in dogs with visceral leishmaniasis. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., 2015; v.6, p.1519-1527.
41. Lopez-Pena M., Aleman N., Munoz F. et al. Visceral leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: a case report. Acta Vet. Scand., 2009; v.51, p.1-3.
42. Bern C. Chagas' disease. N Engl J Med, 2015; 373:456-466.
43. Barr SC. Canine chagas' disease (American Trypanosomiasis) in North America. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2009; 39:1055-1064.
44. Barr SC., Gossett KA., Klei TR. Clinical, clinicopathologic, and parasitologic observations of trypanosomiasis in dogs infected with North American *Trypanosoma cruzi* isolates. Am J Vet Res, 1991; 52:954-960.
45. Kjos SA., Snowden KF., Craig TM. et al. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. Vet Parasitol, 2008;152:249-256.

46. Vitt J.P., Saunders A.B., O'Brien M.T. et al. Diagnostic Features of Acute Chagas Myocarditis with Sudden Death in a Family of Boxer Dogs. J. Vet. Intern. Med., 2016.
47. Malik LH., Singh GD., Amsterdam EA. Chagas heart disease: An update. Am J Med, 2015; 128:1251.e7-1251.e9.
48. Jones J.L., Dargelas V., Roberts J. et al. Riskfactors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. Clin. Infect. Dis., 2009; 49:878–884.
49. Schluter D., Daubener W., Schares G. Animals are key to human toxoplasmosis. International Journal of Medical Microbiology, 2014; 304:917–929.
50. Tenter A.M., Heckeroth A.R., Weiss L.M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int. J. Parasitol, 2000; 30:1217–1258.
51. Dubey J.P., Lappin M.R. Toxoplasmosis and neosporosis. Infectious Diseases of the Dog and Cat, 2006; 754–775.
52. Dubey J.P., Carpenter J.L. Neonatal toxoplasmosis in littermate cats. J Am Vet Med Assoc, 1993; 203:1546-1549.
53. Dubey J.P., Carpenter J.L. Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats-100 cases (1952-1990). J Am Vet Med Assoc, 1993; 203:1556-1566.
54. Dubey J.P., Jones J.L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol, 2008; 38(11):1257-78.
55. Dubey J.P., Mattix M.E., Lipscomb T.P. Lesions of Neonatally Induced Toxoplasmosis in Cats. Vet Pathol, 1996; 33:290-295.
56. Uilenberg G., Franssen F.F.J., Perie N.M., Spanjer A.A. Three groups of *Babesia canis* distinguished and a proposal for nomenclature. Veterinary Quarterly, 1989; 11:33-40.

57. Matjila P.T., Penzhorn B.L., Bekker C.P. et al. Confirmation of occurrence of *Babesia canis vogeli* in domestic dogs in South Africa. *Veterinary Parasitology*, 2004; 122:119-125.
58. Taboada J., Merchant S.R. Babesiosis of companion animals and man. *Veterinary Clinics of North America: Small Animale Practice*, 1991; 21:103-123.
59. Zahler M., Rinder H., Zweggarth E. et al. *Babesia gibsoni* of dogs from North America and Asia belong to different species. *Parasitology*, 2000; 120:365-369.
60. Lobetti R.G. Cardiac involvement in canine babesiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2005; 76(1):4-8.
61. Reyers F., Leisewitz A.L., Lobetti R.G. et al. Canine babesiosis in South Africa: more than 1 disease. Does this serve as a model for falciparum malaria?. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1998; 92:503-511.
62. Jacobson L.J., Clark I. The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. *Journal of the South African Veterinary Association*, 1994; 65:134-145.
63. Lobetti R.G. Canine babesiosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1998; 20:418-430.
64. Taboada J. Babesiosis. In Greene C G (ed.) *Infectious diseases of the dog and cat* (2nd edn), 1998. W B Saunders, Philadelphia: 473-481.
65. Dubey J.P. Recent advances in Neospora and neosporosis. *Vet Parasitol*, 1999; 84:349-367.
66. Agudelo C.F., Petrasova J., Honajzerova P. Suspected neospora-associated myocarditis in a dog. *Acta Vet. BRNO*, 2016; 85:085-090.
67. Cringoli G., Rinaldi L., Capuanob F. et al. Serological survey of *Neospora caninum* and *Leishmania infantum* co-infection in dogs. *Vet Parasitol*, 2002; 106:307-313.

68. Reichel MP., Ellis JT, Dubey JP. Neosporosis and hammondiosis in dogs. J Small Anim Pract, 2007; 48:308-312.
69. Lyon C. Update on the diagnosis and management of *Neospora caninum* infections in dogs. Top Companion Anim Med, 2010; 25:170-175.
70. Dubey JP., Miller S., Lindsay DS., Topper MJ. *Neospora caninum*-associated myocarditis and encephalitis in an aborted calf. J Vet Diagn Invest, 1990; 2:66-69.
71. Tranas J., Heinzen RA., Weiss LM., McAllister MM. Serological evidence of human infection with the protozoan *Neospora caninum*. Clin Diagn Lab Immunol, 1999; 6:765-767.
72. Yagoob G. Seroprevalence of *Neospora caninum* in Stray Dogs. Am J Anim Vet Sci, 2011; 6:100-104.
73. Crookshanks J.L., Taylor S.M., Haines D.M., Shelton G.D. Treatment of canine pediatric *Neospora caninum* myositis following immunohistochemical identification of tachyzoites in muscle biopsies. Can Vet J, 2007; 48:506-508.
74. Barber JS., Trees AJ. Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs. Vet Rec, 1996; 139:439-443.
75. Odin M., Dubey J.P. Sudden death associated with *Neospora caninum* myocarditis in a dog. J Am Vet Med Assoc, 1993; 203:831-833.
76. Thate FM., Laanen SC. Successful treatment of neosporosis in an adult dog. Vet Q, 1998; S113-S114.
77. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T. Myocarditis. Lancet, 2012; 379:738-747.
78. Pelander L., Ljungvall I., Haggstrom J. Myocardial cell damage in 24 dogs bitten by the common European viper (*Vipera berus*). Veterinary Record, 2010; 166:687-690.

79. Klaassen C.D. Toxic effects of terrestrial animal venoms and poisons. Casarett and Dull's Toxicology, 2008; p.931-979.
80. Lalloo D.G., Trevett A.J., Nwokolo N. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients bitten by taipans (*Oxyuranus scutellatus canni*) and other elapid snakes in Papua New Guinea. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1997; 91:53-56.
81. Seneviratne S.L., Gunatilake S.B., Fonseka M.M. et al. Lack of myocardial damage following Sri Lankan Russell's viper and hump-nosed viper bites. Ceylon Medical Journal, 1999; 44:70-73.
82. Tater G., Eberle N., Hungerbuehler S. et al. Assessment of cardiac troponin I (cTnI) and tissue velocity imaging (TVI) in 14 dogs with malignant lymphoma undergoing chemotherapy treatment with doxorubicin. Veterinary and Comparative Oncology, 2015; DOI: 10.1111/vco.12135.
83. Selting K.A., Lana S.E., Ogilvie G.K. et al. Cardiac troponin I in canine patients with lymphoma and osteosarcoma receiving doxorubicin: comparison with clinical heart disease in a retrospective analysis. Veterinary and Comparative Oncology, 2004; 2,3:142-156.
84. Hammer A.S., Couto C.G., Filppi J. et al. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. Journal of Veterinary Internal Medicine, 1991; 5:160-166.

85. Ogilvie G.K., Powers B.E., Mallinckrodt C.H., Withrow S.J. Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1996; 10:379-384.
86. Sorenmo K., Duda L., Barber L. et al. Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000; 14:395-398.
87. Belham M., Kruger A., Mephram S. et al. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *European Journal of Heart Failure*, 2007; 9:409-414.
88. Mauldin G.E., Fox P.R., Patnaik A.K. et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1992; 6:82-88.
89. Van Vleet J.F., Ferrans V.J., Weirich W.E. Cardiac disease induced by chronic adriamycin administration in dogs and an evaluation of vitamin E and selenium as cardioprotectants. *American Journal of Pathology*, 1980; 99:13-42.
90. Chlebowski R.T. Adriamycin (doxorubicin) cardiotoxicity: a review. *Western Journal of Medicine*, 1979; 131:364-368.
91. Sisson D., O'Grady M.R., Calvert C.A. Myocardial diseases of dogs. *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2 edn., 1999; pp.581-619.
92. Chetboul V., Blot S., Sampedrano C.C. et al. Tissue Doppler imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006; 20:640-647.

93. Costa-Val A.P., Cavalcanti R.R., Figueiredo Gontijo N. et al. Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia longipalpis* infectivity. *Vet. J.*, 2007; 174:636-643.
94. Levy S.A., Magnarelli L.A. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb joint borreliosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1992; 200:344-347.
95. Hovius K.E., Rijpkema S.G., Westers P. et al. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to *Ixodes ricinus* ticks, indicates seasonal reinfection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Veterinary Quarterly*, 1999; 21:16-20.
96. Deibener J., De Chillou C., Angioi K. et al. Dilated cardiomyopathy and panuveitis as presenting symptoms of Lyme disease. General review of one case. *La Revue de Medecine Interne*, 2001; 22:65-69.
97. Greene C.E., Straubinger R.K. Borreliosis. In: Greene CE (ed.): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3 ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006; pp.417-435.
98. Lo R., Menzies D.J., Archer H., Cohen T.J. Complete heart block due to Lyme carditis. *The Journal of Invasive Cardiology*, 2003; 15:367-369.
99. Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*, 2007; 28:1326-1333.
100. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13:398-405.

101. Church W.M., Sisson D.D., Oyama M.A., Zachary J.F. Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. *J Vet Cardiol*, 2007; 9:53-57.
102. Kaneshige T., Machida N., Nakao S. et al. Complete atrioventricular block associated with lymphocytic myocarditis of the atrioventricular node in two young adult dogs. *J Comp Path*, 2007; 137:146-150.
103. Woolley R., Blundell R., Else R. et al. Atrial myocarditis as a cause of sinus arrest in a dog. *J Small Anim Pract*, 2007; 48:455-457.
104. Sousa M.G., Carareto R., Silva J.G. Oliveira J. Assesment of the electrocardiogram in dogs with visceral leishmaniasis. *Pesqui. Vet. Bras.*, 2013; 33:643-647.
105. Felker G.M., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36:227-232.
106. Yilmaz A., Klingel K., Kandolf R., Sechtem U. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hellenic J Cardiol*, 2009; 50:449-460.
107. Pinamonti B., Alberti E., Cigalotto A. et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*, 1988; 62:285-291.
108. Langhorn R., Willesen J.L. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*, 2016; 30:36-50.

109. Caforio A.L.P., Brucato A., Doria A. et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*, 2010; 96:779-784.
110. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can Med Assoc J*, 2005; 173:1191-1202.
111. O'Brien P.J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*, 2008; 245:206-218.
112. Barison A., Pastormerlo L.E., Giannoni A. Troponin in nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Cardiol*, 2011; 7:220-224.
113. O'Brien P.J., Smith D.E.C., Knechtel T.J. et al. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim*, 2006; 40:153-171.
114. Lobetti R.G., Dvir E., Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2002; 16:63-68.
115. Mahfoud F., Gartner B., Kindermann M. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?. *Eur Heart J*, 2011; 32:897-903.
116. Leone O., Veinot J.P., Angelini A. et al. Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*, 2012; 21:245-274.
117. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*, 2008; 29:2073-2082.

118. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al.; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol, 2009; 53:1475-1487.
119. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation, 2003; 107:2793-8.
120. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz, 2000; 25:279-285.
121. Cooper L.T. Jr., Hare J.M., Tazelaar H.D. et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. Am J Cardiol, 2008; 102:1535-9.
122. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. Circulation, 2001; 104:39-45.
123. Mason J.W., O'Connell J.B., Ilerick A. et al., for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med, 1995; 333:269-75.
124. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C. et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation, 2001; 103:2254-9.

125. Drucker N.A., Colan S.D., Lewis A.B. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*, 1994; 89:252-7.
126. Felix S.B., Staudt A., Landsberger M. et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:646-52.
127. Doesch A.O., Konstandin M., Celik S. et al. Effects of protein A immunoadsorption in patients with advanced chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher*, 2009; 24:141-9.
128. Bulut D., Scheeler M., Wichmann T. et al. Effect of protein A immunoadsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*, 2010; 99:633-8.
129. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29:2388-442.
130. Godsel L.M., Leon J.S., Engman D.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm Des*, 2003; 9:723-35.
131. Seko Y. Effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *Clin Sci (Lond)*, 2006; 110:379-86.

132. Sukumaran V., Watanabe K., Veeraveedu P.T. et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. *Exp Biol Med* (Maywood), 2010; 235:1338-46.
133. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Torasemide, a longacting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*, 2008; 581:121-31.
134. Xiao J., Shimada M., Liu W. et al. Antiinflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11:349-53.
135. Matsumori A., Igata H., Ono K. et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*, 1999; 63:934-40.
136. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2009; 360:1526-38.
137. Mirabel M., Luyt C.E., Leprince P. et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med*, 2011; 39:1029-35.
138. Rajagopal S.K., Almond C.S., Laussen P.C. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med*, 2010; 38:382-7.
139. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010; 52:274-88.

140. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 2008; 118:639-48.

RINGRAZIAMENTI

Eccomi giunto all'ultimo capitolo di questa tesi, ultimo per ordine di indice ma il più bello da scrivere. Sì, perché l'essere grato a qualcuno o a qualcosa credo sia una forma di felicità ed essere riconoscenti ci aiuta a renderci davvero conto di tutto ciò che accade nella nostra vita.

Innanzitutto ringrazio Dio per l'aver raggiunto questo traguardo e soprattutto per avermi donato tutte le persone che elencherò di seguito, che sono molte ma so da chi iniziare.

Ecco che i primi che ringrazio siete voi, babbo e mamma, perché è grazie a voi che sono potuto arrivare fino a qui. Soprattutto vi ringrazio per avermi dato la possibilità di crescere come uomo. Sì, perché credo fermamente che prima di essere un bravo veterinario abbia maggior valore l'essere una brava persona. E voi, cara Antonella e caro Roberto, questo avete cercato con tutte le vostre forze di trasmettermelo, di insegnarmelo, non solo con le parole ma principalmente con la vostra vita, l'esempio più grande che si possa dare. Ho una grande stima di voi, questo credo sia un obiettivo di fondamentale importanza nel ruolo di un genitore.

Grazie a te Francesco, fratello maggiore nel bene e nelle avversità, che mi hai sempre protetto e sostenuto, anche in questi anni di carriera universitaria.

Grazie a te Kimba, ultimo componente arrivato nella famiglia, cane meraviglioso, vero dono di Dio. D'altra parte, poco tempo fa, un'attrice molto conosciuta mi disse: "mi rendo conto che gli animali fanno sì che il cuore dell'uomo rimanga sempre aperto". E tu il cuore ce lo hai spalancato. Grazie!

Grazie alla professoressa Rosalba Tognetti, relatrice di questa tesi, per avermi aiutato nel pianificare tutto il lavoro che ne sta alla base, per la professionalità con la quale mi ha sostenuto

nella sua stesura, per ogni consiglio fornitomi, per ogni minuto del suo tempo dedicato a far sì che la scrittura giungesse al suo termine nel modo migliore possibile.

Grazie a Tommaso Vezzosi, cardiologo veramente valido, per avermi seguito passo dopo passo, parola dopo parola, durante tutta la tesi. Grazie per la pazienza dimostrata e per le ore, comprese quelle dei weekend, a me dedicate.

Grazie a te zia Franca, sei la donna che mi ha cresciuto da piccolo, che mi ha formato caratterialmente, che mi ha fatto capire che con l'impegno e la dedizione si possono raggiungere risultati importanti, che per prima mi ha insegnato cosa siano la bontà e l'amore disinteressato. Proprio pochi giorni fa mi è capitato di dire, mentre ti presentavo ad una persona: "tutto il bene che è in me lo devo a questa persona".

Grazie ai miei nonni e alle mie nonne, Donata e Domenico Antonio, Bruno e Anna; anche se non vi ho conosciuto nonni, so che c'è molto di voi in me, date le somiglianze fisiche e umane che molte persone mi hanno raccontato. Siete stati tutti e quattro le mie guide, due celesti e due terrene.

Grazie a te Matteo, compagno di banco dalle scuole medie ma soprattutto compagno di vita. È proprio grazie alla tua amicizia vera, sincera, disinteressata che sono maturato come uomo e come studente ed è grazie a te che ho capito che questo tipo di amicizia può esistere ancora.

Grazie a Irene, Camilla e Marika, le mie angeli custodi degli anni universitari. La nostra amicizia è nata in un'età ormai matura ma è diventata come se lo fosse da sempre. Grazie per tutte le risate che abbiamo fatto insieme, per tutti i consigli relativi allo studio che mi avete dato ma soprattutto per quelli che riguardano le scelte importanti della vita. Mi avete fatto capire che l'amicizia tra più persone, anche di sesso differente, può fare davvero grandi cose!

Infine un grazie a tutte le persone che hanno fatto parte della mia vita in questi lunghi, faticosi, impegnativi anni di vita universitaria, perché ognuno di voi mi ha donato qualcosa. Dopo tutto ogni persona ha i suoi talenti, basta avere la pazienza e la volontà di farli fruttare.